

## Factores clínicos que modifican la consolidación de fracturas

A. D. Delgado

### Introducción

Durante el proceso de consolidación, el callo de fractura se ve sometido a muchos factores de carácter clínico que alteran su evolución normal, acelerando o retardando este proceso. Para el correcto tratamiento de las fracturas es necesario un conocimiento, al menos básico, de estos factores clínicos que tienen lugar simultáneamente a la consolidación de la fractura. Algunos de estos factores dependen de nuestra actuación durante el tratamiento de la fractura y, por lo tanto, pueden ser modificados. Otros no, aunque pueden servir como indicadores pronósticos de la evolución de la consolidación.

### Necesidades para la consolidación de fracturas

La consolidación de fracturas es un proceso único en el organismo (1, 3, 20). A di-

**D**urante la consolidación de las fracturas, ocurren muchos sucesos clínicos que alteran en mayor o menor grado la evolución de la misma. Algunos de ellos, como la gravedad de la lesión, la edad y las enfermedades sistémicas, no se pueden modificar durante el tratamiento de la fractura, pero otros sí. Desde un punto de vista práctico, se debe tener especial cuidado en proporcionar al paciente un correcto tratamiento local de la herida (estabilizando y respetando la vascularización), un adecuado aporte nutricional (sobre todo de proteínas), utilizar los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con prudencia los primeros días, suspender el uso de fármacos para la osteoporosis, evitar el uso de ciprofloxacino (si hay otras alternativas), dejar de fumar y controlar adecuadamente la glucemia (en diabéticos).

ferencia de lo que ocurre con otros tejidos, el tejido óseo posee un mecanismo específico de reparación en el que sus lesiones son sustituidas con el mismo tejido óseo, y no por tejido fibroso inespecífico. Se trata, por tanto, de una verdadera regeneración tisular, y no de un mero proceso cicatricial.

Durante la consolidación, se forma una masa firme de tejido entre ambos extremos óseos: es el llamado callo de fractura (44).

La formación de tejido óseo en el foco de fractura requiere fundamentalmente dos cosas: un *adecuado aporte sanguíneo* (los osteoblastos sólo actúan cuando están cerca de capilares) y una *superficie mecánicamente sólida* para el depósito del tejido óseo (necesario para el depósito de matriz ósea y su posterior mineralización) (44).

Cuando se consiguen ambos factores (como en la reparación de pequeños agujeros en

el hueso, o tras la osteosíntesis rígida de los fragmentos), se produce un proceso acelerado de regeneración ósea llamado consolidación ósea primaria, directa o «per priman» (44). Cuando no se consigue la estabilidad de los fragmentos, ésta es la primera prioridad, formándose inicialmente otros tipos de tejido (fibroso, cartilaginoso), que van proporcionando estabilidad al foco (consolidación ósea secundaria o indirecta).

#### Factores bioquímicos implicados en la consolidación

Existen diversas sustancias, denominadas globalmente como *factores de crecimiento*, que tienen un papel muy importante en la consolidación de las fracturas, porque estimulan la formación de nuevos tejidos. Sus acciones las ejercen vía autocrina (regulación sobre la propia célula secretora) y paracrina (regulación de células vecinas), en contraposición al clásico mecanismo endocrino (regulación de células distantes tras transporte vía sanguínea) de las hormonas tradicionales.

Sus funciones fundamentales (17) son la *quimiotaxis* (atracción de otras células), *mitosis* (división y multiplicación celular), *diferenciación celular* (capacidad de formar nuevos tejidos) y *síntesis de matriz extracelular*. Según su función predominante, se los divide en mitógenos (mayor influencia sobre la proliferación celular) y morfógenos

(mayor influencia en la diferenciación celular).

Este campo está en desarrollo, y se están descubriendo continuamente nuevos factores de crecimiento, con nuevas funciones. Este acúmulo de información á veces dificulta obtener una visión global de las mismas. Así pues, sólo veremos las que actualmente se consideran las más importantes (5, 17, 18, 19, 20, 41, 54), clasificadas por su función principal (tabla 1).

#### Mitógenos

a) *PDGF* (factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Su principal función es quimiotáctica: atrae células inflamatorias y osteoblastos al foco de fractura, pero también induce la proliferación de células mesenquimales. Es liberada de plaquetas y monocitos en las fases precoces de la consolidación y puede jugar un papel importante en la *iniciación de la consolidación*.

b) *IGF-II* (factor de crecimiento similar a la insulina, tipo II). Es un polipéptido de 67 aminoácidos. En cultivos celulares, estimula la *proliferación de células óseas* y la producción de colágeno de forma dosis-dependiente. La producen las células óseas, y tanto la PTH como la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> estimulan su producción.

b) *IGF-I* (factor de crecimiento similar a la insulina, tipo I). Es un polipéptido de 70 aminoácidos. También se ha comprobado que estimula la proliferación de células



**Tabla 1: Factores de crecimiento más importantes implicados en la consolidación de fracturas (síntesis).**

| Tipo       | Factor        | Función principal                               |
|------------|---------------|---|
| Mitógenos  | PDGF          | Iniciación de la consolidación                  |
|            | IGF-II, IGF-I | Proliferación de células óseas                  |
|            | FGF           | Angiogénesis                                    |
|            | TGF-β         | Regulación de la formación de cartílago y hueso |
| Morfógenos | BMPs          | Formación de hueso en localización ectópica     |

óseas en cultivo, de forma dosis-dependiente. El 17- $\beta$ -estradiol y la PTH estimulan su producción. La sintetizan las células óseas, pero en una proporción 50-100 veces menor que la IGF-II en el hombre, aunque en la rata se invierte esta proporción.

c) *FGF* (factor de crecimiento fibroblástico): su principal función es la *angiogénesis*. Estimula la producción de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) en los osteoblastos.

d) *TGF- $\beta$*  (factor transformador del crecimiento, tipo  $\beta$ ). Se encuentra en el hematoma fracturario a las 24 horas de la fractura. Se localiza en plaquetas, células mesenquimales, osteoblastos y condrocitos. Induce la síntesis de colágeno por células mesenquimales y osteoblastos, así como la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas. También tiene un gran efecto quimiotáctico para osteoblastos (junto a PDGF). Puede ser el responsable de la regulación de la formación de cartilago y hueso en el callo, ya que se ha observado que disminuye la expresión de los genes específicos de los condrocitos y aumenta la expresión de los específicos de los osteoblastos.

#### *Morfógenos*

a) *BMP* (Proteína morfogenética ósea). Se le considera parte de la «superfamilia» de los TGF- $\beta$ . Es una glicoproteína de bajo peso molecular que puede inducir la formación de hueso en localización ectópica. Se han diferenciado 24 tipos (5): Las que se han empezado a utilizar en clínica son la BMP2 (en fusiones vertebrales (51)) y la BMP-7 (también llamada Proteína osteogénica 1 o OP-1, estudiada en defectos del peroné (52)), y es muy potente para inducir la diferenciación del tejido mesenquimal extrasquelético en hueso.

#### **Fenómenos que modifican la consolidación**

Durante el proceso de consolidación de fracturas, el proceso normal de reparación se ve afectado por numerosos factores (3, 5). Veremos las variables locales (afectan sólo al foco de fractura) y generales (afectan a

todo el organismo) que se ha comprobado que, de alguna manera, pueden modificar el curso normal de la consolidación.

#### *Factores locales*

Agruparemos aquí todos los fenómenos que afectan sólo al foco de fractura. Son:

–*Gravedad de la lesión* (1, 19, 20): En lesiones graves se produce un gran desplazamiento de los extremos fracturarios, así como una lesión importante de partes blandas. Estos dos factores retardan la consolidación, probablemente porque el gran daño tisular aumenta el volumen de tejido necrótico y el hematoma, así como también lesiona el riego sanguíneo local, con lo que disminuye la migración de células mesenquimales y la invasión vascular del callo (3). En lesiones menos graves, queda un manguito de tejidos blandos que son una fuente de células mesenquimales viables, así como una especie de férula interna que contribuye a la inmovilización de los fragmentos.

Dentro de esta gravedad, podemos distinguir:

–*Fracturas abiertas*: La consolidación se retarda debido a la importante lesión de partes blandas, así como al gran desplazamiento que suelen presentar los fragmentos, aumentado a veces por la pérdida de hueso (3). Además, las fracturas abiertas pueden infectarse (20), lo que bloquea el proceso de consolidación.

–*Fracturas intraarticulares*: Pueden retrasar la consolidación, ya que el líquido sinovial contiene colagenasas que pueden degradar la matriz del callo blando (3).

–*Fracturas segmentarias*: En estos casos suele asociarse una gran lesión de partes blandas, con lo que se compromete la vascularización del fragmento intermedio (3). El hecho de ser una fractura segmentaria por sí sólo no parece retrasar la consolidación.

El *riego sanguíneo deficitario*, bien debido a la lesión inicial o por la anatomía particular de algunos huesos (tales como la cabeza

femoral, el escafoides carpiano o el astrágalo), retrasa la consolidación (3, 5, 19, 44).

Interposición de partes blandas en el foco (3). A veces, durante el traumatismo inicial o en maniobras de reducción poco afortunadas, se pueden introducir partes blandas en el foco de fractura, impidiendo así el proceso normal de consolidación (3).

En otras ocasiones, las partes blandas de la periferia del hueso podrían, en su proceso de cicatrización, «ganarle el terreno» a la consolidación ósea. Así, el tejido fibroso de los tejidos blandos de la periferia se podría «introducir» en el hueco, impidiendo la consolidación (44). En algunos experimentos en los que se ha mantenido el hematoma fracturar dentro de una membrana que lo separaba completamente del tejido periférico, la consolidación primaria se produjo sin problemas (49). Este proceso se ha llamado *regeneración ósea guiada* (guided bone regeneration) (44).

-*Tipo de hueso fracturado* (esponjoso o cortical): El hueso esponjoso consolida más rápidamente que el cortical, posiblemente debido a que en el hueso esponjoso existe una mayor superficie de hueso por unidad de volumen, lo que crea muchos puntos de contacto ricos en células y vasos (3, 20).

-*Infección*: Retrasa o bloquea la consolidación porque deriva muchas células hacia la tarea de eliminar la infección. Además, ésta produce la necrosis de tejidos sanos, edema y trombosis de los vasos sanguíneos, lo que favorece el retardo (3, 20).

-*Fracturas patológicas*: Ocurren sobre un hueso debilitado por alguna enfermedad general (osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo, etc) o local (tumores, quistes óseos, infecciones, etc). Puede retrasarse la consolidación o incluso no hacerlo si no se soluciona la enfermedad de base. La osteoporosis no retarda la consolidación, pero hay una menor superficie de contacto entre fragmentos, lo que podría retardar un poco el restablecimiento de la integridad mecánica del hueso (3). Otras enfermedades, como el quiste óseo simple o la enfermedad de Paget, consolidan sin problemas

si el cuadro no es muy agresivo. En el caso de tumores malignos o infecciones óseas, la consolidación se ve dificultada por el cuadro patológico (3).

**Factores derivados del tratamiento local (modificables)**

-*Estabilización del foco*: En general, la estabilización de la fractura facilita la consolidación al impedir la rotura continua del tejido del callo (3).

Durante el proceso de consolidación, el foco es sometido a cierto grado de movimiento. Se considera que la cantidad de movimiento presente en el callo gobierna, en cierta medida, el tipo de tejido que se formará. El tejido de granulación puede tolerar deformaciones del 100%, el tejido fibroso y el cartílago algo menos; y el tejido óseo tan sólo el 2% (20). A su vez, la sustitución de unos tejidos más blandos (tejido de granulación) por otros más rígidos (cartílago, tejido óseo) condiciona un aumento progresivo de la estabilidad del foco.

La deformación que se produce en el foco es directamente proporcional a la anchura del hueco presente en el mismo. Cuando este hueco es pequeño, incluso pequeños movimientos interfragmentarios pueden producir una deformación tan grande que impidan formarse incluso al tejido de granulación. Cuando esto ocurre, pequeñas secciones de los extremos del hueso pueden reabsorberse, haciendo el espacio mayor y reduciendo la deformación por unidad de callo formado (20).

Así pues, si no existe movilidad en el foco, se producirá una consolidación ósea directa sin callo visible. Con mayor movilidad, se formará más callo, pero si esta movilidad supera la tolerancia a la deformación del tejido presente en el callo, se producirá una pseudoartrosis o no-uniión de tipo hipertrofico (1).

Sin embargo, se ha comprobado que determinadas fuerzas compresivas en el callo en el momento adecuado estimulan la formación y mineralización del tejido óseo, mejorando la resistencia mecánica del mismo

(43) quizá por efecto piezoeléctrico. Se ha demostrado que una pequeña cantidad de movimiento en el foco, controlada, de mayor a menor a medida que avanza la consolidación, es beneficiosa (1). También se ha demostrado la consolidación ósea mediante la distracción controlada del foco (técnica popularizada por ILIZAROV) (1).

—*Aposición de los extremos fracturados*: Al disminuir el hueco entre los extremos, disminuye el volumen de tejido necesario para la consolidación, con lo que ésta se acelera (3, 44). Por ello, una buena reducción de la fractura mejora la consolidación, siempre y cuando se mantengan estables los extremos fracturados. Si no se puede conseguir una correcta aposición de los extremos óseos, se debe sospechar la interposición de partes blandas, lo que requerirá la extirpación quirúrgica (3).

—*Cirugía abierta*: El hecho de operar una fractura provoca una inflamación aguda y luego crónica (3). Si se ha colocado un implante, se forma un tejido fibroso que lo rodea. Posteriormente, si el implante no es totalmente inerte, puede desprender partículas que provoquen una reacción tisular. Sin embargo, nunca se ha demostrado que esto altere el proceso normal de consolidación (3). Si se daña en exceso la vascularización del foco de fractura durante la intervención, o se provoca una infección de la herida, sí se puede retardar o impedir la consolidación (3).

—*Métodos biofísicos*: bioelectricidad, bioelectromagnetismo, y ultrasonidos. La gran variabilidad en los diferentes estudios en cuanto a la forma de aplicarlos han producido resultados dispares.

Los datos sobre estimulación eléctrica o magnética son muy inconsistentes (1).

En condiciones experimentales, los campos eléctricos pueden modificar la proliferación celular y síntesis de sustancias (3). Los campos eléctricos no aceleran la consolidación ósea normal, pero parece que sí pueden estimular la consolidación en algunos casos de pseudoartrosis o retardos de consolidación (5).

Respecto a los campos electromagnéticos pulsátiles, hay un trabajo (50), en el que se consigue la consolidación de un número significativo de retardos de consolidación y pseudoartrosis.

Los *Ultrasonidos pulsátiles de baja intensidad* también han sido estudiados, y parece ser que *presentan resultados prometedores*. Existe un metaanálisis reciente en el que parece demostrarse un acortamiento del tiempo de consolidación con este tratamiento (2).

#### Factores generales (sistémicos)

Agrupamos aquí a las enfermedades o variables clínicas que afectan a todo el organismo, además de al foco de fractura (Tabla 2):

—*Edad*: Las fracturas en niños consolidan más rápidamente que en adultos (3), tanto más cuanto más pequeño. Esto puede ser debido a que las células de personas más jóvenes pueden diferenciarse más rápidamente, o a que al ser el periostio de los niños más grueso, participa más en la consolidación (3). Este fenómeno se ha comprobado en niños hasta la madurez esquelética. También se ha demostrado un retraso en la consolidación a mayor edad, en estudios experimentales en ratas (42).

—*Factores hormonales*: Muchas hormonas alteran la consolidación.

Los *corticoides* retrasan la consolidación, probablemente inhibiendo la diferenciación de las células mesenquimales a osteoblastos, y disminuyendo la síntesis de matriz orgánica (3).

—La *diabetes* provoca también un retardo en la consolidación de fracturas (4, 5, 6, 20). La fisiopatología de este hallazgo todavía no está clara. La diabetes se ha relacionado con alteraciones en el colágeno. La mayoría de estudios indican una disminución en la cantidad total de colágeno, en los puentes entre colágeno, o en los distintos porcentajes de colágenos. En modelos experimentales, la diabetes inducida por estreptozocina en ratas (diabetes tipo I) con-

dujo a una disminución de colágeno en el callo de fractura, que empeoró el proceso de consolidación (20, 65). Lo más correcto es controlar adecuadamente la diabetes durante la consolidación.

La *hormona del crecimiento* (3, 61), la *hormona tiroidea* (3), *1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D* (3), *PTH* (19), *insulina* (3) y *esteroides anabolizantes* (3) estimulan la consolidación de fracturas en estudios experimentales.

–*Lesiones neurológicas*: Se ha demostrado experimentalmente que la *denervación* retrasa la consolidación de fracturas (3). Esto puede ser debido a que disminuyen las fuerzas compresivas en el callo (ver más adelante) o a que inhibe el efecto de los factores de crecimiento que requieren ser activados por neurotransmisores (3). Respecto a los *traumatismos craneoencefálicos*, se ha observado una gran osificación heterotópica y una supuesta aceleración de la consolidación en estos casos (1). Se supone que hay un factor humoral aún no definido que provoca este fenómeno, que podría ser un factor de crecimiento producido por el tejido nervioso (1).

–*Nutrición*: Para la correcta consolidación de una fractura, se necesita energía, proteínas y otros elementos, que se obtienen mediante una alimentación adecuada. En los países desarrollados, la malnutrición grave es rara, pero sí es relativamente frecuente en formas leves (subclínicas), que pueden alcanzar hasta al 60% de la población (55, 56), según los criterios de malnutrición empleados. Por ello, es importante proporcionar una dieta adecuada a los pacientes durante la recuperación de una fractura.

• Se ha demostrado en ratas que una disminución del aporte de proteínas retarda la consolidación (20, 38), pero un aporte excesivo no la acelera más allá de lo normal. No se conoce exactamente cómo la falta de aporte de proteínas retarda la consolidación (20). Se ha demostrado una disminución en la proliferación de las células cartilaginosa y una disminución de la actividad osteoblástica sobre el hueso sano en pacientes con malnutrición crónica (20). Es posible que como la proliferación y actividad celular están afectadas, disminuya la ex-

**Tabla 2: Factores clínicos sistémicos (generales) que se conoce que influyen en la consolidación.**

| Retardan la consolidación   | Aceleran la consolidación         |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Edad                        |                                   |
| Hormonas:                   | Hormonas:                         |
| Corticoides                 | hGH                               |
|                             | Hormona Tiroidea                  |
|                             | 1,25 (OH) <sub>2</sub> Vitamina D |
|                             | PTH                               |
| Diabetes                    | Insulina                          |
| Esteroides anabolizantes    |                                   |
| Denervación                 | Traumatismos craneoencefálicos    |
| Deficiencias nutricionales: | Suplementos nutricionales:        |
| proteínas                   | 25-OH-vitamina D                  |
| minerales                   | Cinc                              |
| Calcio                      | Vitamina C                        |
| Vitaminas C, D, K           |                                   |

a) En estudio.

presión de algún factor de crecimiento. Se ha encontrado niveles bajos de IGF-I en pacientes con anorexia nerviosa y retardos del crecimiento (20). Además, bajos niveles de IGF-I se han asociado a bajos niveles de albúmina y transferrina en sangre (20). Todo ello hace pensar que una disminución en la producción de IGF-I pueda jugar un papel en este proceso. Todo esto indica la necesidad de una dieta adecuada de proteínas durante el proceso de consolidación.

• *Los minerales* también son necesarios durante el proceso de consolidación (20, 38). El *Cinc* es uno de los elementos a los que se le ha prestado más atención en los últimos años. El cinc es un cofactor y un estabilizador esencial para el buen funcionamiento de muchas enzimas, y es el oligoelemento más abundante en el hueso (58). Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de fracturas en pacientes que ingieren poco cinc (59). Respecto a la consolidación de las fracturas, se han realizado estudios experimentales en ratas en los que se conseguiría una aceleración en la consolidación mediante la adición de suplementos de cinc a la dieta durante la consolidación de la misma (60). En la dieta, el cinc se encuentra asociado a las proteínas, lo que corrobora la necesidad de una adecuada ingesta de proteínas durante la consolidación.

• *El calcio y la vitamina D.* Se ha demostrado que una disminución en el aporte de calcio y vitamina D durante la consolidación de la fractura puede enlentecer la misma (20, 38, 57). En España se ha encontrado un déficit de vitamina D en ancianos con fracturas respecto a los que no las tienen (40). Por ello, sería útil asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D durante la consolidación. Además, se ha comprobado una aceleración del proceso de consolidación en ratas ancianas con suplementos de 25-OH-vitamina D (14, 36, 37). En ancianos, se podría comenzar inmediatamente tras la fractura un tratamiento a base de suplementos de 25-OH-vitamina D, tanto para mejorar la consolidación como para prevenir futuras fracturas (39). Sin embargo, hasta el momento

no hay estudios clínicos que confirmen este dato en humanos.

La vitamina C es necesaria para la síntesis de colágeno, es un constituyente esencial del hueso (20). Una disminución importante de la cantidad de vitamina C (escorbuto) retarda la formación de colágeno y consecuentemente la consolidación (7, 20, 23, 24). En ancianos, se ha demostrado una deficiencia subclínica de vitamina C en muchos estudios (25, 26, 27, 28). Quizá parte del problema de retardo de consolidación de fracturas en ancianos sea debido a este déficit subclínico. Por ello, y aunque aún no existen datos concluyentes, parece adecuado asegurar una dieta adecuada en vitamina C en los pacientes con fracturas. Respecto a la sobredosificación con vitamina C como medio para acelerar la consolidación, existe un estudio reciente (35) en ratas en el que se ha indicado una aceleración de la consolidación cuando se administraban suplementos de vitamina C durante la consolidación, aunque nosotros no hemos conseguido reproducir estos resultados (datos aún no publicados).

• La *vitamina K* es necesaria para la coagulación de la sangre y también para la carboxilación de la osteocalcina, una proteína de la matriz ósea. También parece ser necesaria para la consolidación, aunque los datos no son concluyentes. Se han encontrado niveles circulantes de vitamina K menores en pacientes con fracturas, tanto menores cuanto mayor la gravedad de la fractura (8), probablemente por consumo de la misma durante la coagulación del hematoma. Parece ser que la consolidación se retarda un poco en pacientes tratados con anticoagulantes orales (antivitamina K) (22), pero los callos formados en estudios experimentales al final de la consolidación tienen una resistencia mecánica similar (9). Probablemente el retardo en la consolidación en fases precoces sea debido a un retraso en la organización del hematoma por el efecto anticoagulante.

**Factores derivados del tratamiento vía sistémica (modificables)**

Fármacos que son usados a veces durante la consolidación de fracturas, y que han sido estudiados (tabla 3):

**-Antiinflamatorios:**

• **Prostaglandinas:** se sabe que la prostaglandina E2 puede estimular la formación ósea, así como que la inhibición de la síntesis de prosteglandinas puede retardar la consolidación de fracturas (1). Actualmente están en estudio diversos preparados de prosteglandinas para acelerar la consolidación (1). Cuando las prosteglandinas se liberan de tejidos traumatizados, aumentan la cantidad intracelular de cAMP y se estimula la producción de IGF. Además, se ha demostrado que las prostagiandinas aumentan la síntesis de colágeno en estudios in vitro (20).

**-Antiinflamatorios no esteroideos:** Se ha demostrado en muchos estudios que el uso de estos medicamentos durante el período de consolidación de la fractura retarda la

consolidación, aunque algunos AINES pueden producir este efecto en mayor cuantía que otros. Numerosas investigaciones recientes han demostrado que provocan un retardo en la consolidación de las fracturas (29, 30, 34, 32, 33) cuando se administran precozmente tras la producción de la fractura (el período de más dolor). Aunque no totalmente dilucidado, parece ser que el retraso en la consolidación se produciría fundamentalmente debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, con lo que se cree que disminuiría la respuesta inflamatoria normal que ocurre tras la producción de la fractura (32). Este período inflamatorio inicial es necesario durante el proceso de consolidación para iniciar la reparación ósea. Por ello, en un estudio en el que se administró ibuprofeno a partir de los 3 días postfractura no se demostró una alteración en la consolidación (34). El efecto perjudicial de los AINES en la consolidación ha sido demostrado experimentalmente con la indometacina (29, 30, 32,) ketorolaco (33), ibuprofeno (33), y el diclofenaco (31). Nues-

**Tabla 3: Fármacos que se conoce que alteran la consolidación de las fracturas.**

| Retardan la consolidación  | Aceleran la consolidación  |
|--|--|
| <p><b>AINES<sup>a</sup></b><br/>                     Indometacina<br/>                     Ketorolaco<br/>                     Ibuprofeno<br/>                     Diclofenaco</p> <p><b>Antimitóticos</b><br/>                     Calcitonina a altas dosis</p> <p><b>Antibióticos:</b><br/>                     Ciprofloxacino</p> <p><b>Anticoagulantes:</b><br/>                     Anticoagulantes orales<br/>                     Heparinas de bajo peso molecular</p> <p><b>Tóxicos:</b><br/>                     Tabaco<br/>                     Alcoholismo crónico</p> | <p><b>Prostaglandinas<sup>b</sup></b><br/>                     Estatinas<sup>b</sup></p> |

a) retrasan la consolidación sólo si se administran los primeros días postfractura (34).

b) en estudio.

tro grupo ha comprobado que este efecto nocivo de los AINES es menor con el metamizol que con el ketorolaco (datos no publicados).

-**Antimitóticos:** Son sustancias que inhiben la proliferación celular, por lo que retardan la consolidación de fracturas (10).

-**Fármacos usados en el tratamiento de la osteoporosis:**

• **Calcitonina:** La acción fundamental de la calcitonina en el hueso sano es inhibir la reabsorción osteoclástica, aumentando así la masa ósea. Respecto a la consolidación de fracturas, no parece alterar el proceso de consolidación en estudios en animales a dosis terapéuticas (11, 46).

Sin embargo, en un estudio antiguo con dosis muy elevadas de calcitonina, se encontró que los huesos fracturados tenían un 60% menos de resistencia mecánica a las 16 semanas de consolidación (45). En este caso parece ser que se retrasaría el proceso de remodelación ósea normal (fase final del proceso reparativo). Por el momento no hay datos clínicos en humanos que recomienden su uso durante la consolidación ósea.

• **Difosfonatos:** Son unas sustancias que inhiben la reabsorción ósea. En estudios experimentales se ha observado que producen callos más grandes (debido a que se retrasa la remodelación del callo) pero biomecánicamente similares a los no tratados (12), o algo menos resistentes (47). Clínicamente no parecen tener efecto. Por el momento no hay datos clínicos en humanos que recomienden su uso durante la consolidación ósea, y lo más prudente es suspenderlos tras la producción de una fractura, hasta que ésta haya consolidado.

• **Raloxifeno:** Es un agonista estrogénico selectivo del hueso (no en la mama ni endometrio), por lo que se está usando recientemente en la osteoporosis postmenopáusica (48). Aunque menos efectivo que el estrógeno, parece ser que estimula la actividad osteoblástica y disminuye la osteoclástica, por lo que podría influir en la consolidación de fracturas (48). Sin embargo,

hasta la fecha no hay nada publicado respecto a la consolidación de fracturas.

- **Hipolipemiantes:**

• **Estatinas:** Son fármacos inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril Coenzima alfa usados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Recientemente se ha indicado que también tienen efecto sobre el hueso (62, 63); estimulando la formación del mismo a través de un aumento en la producción de BMP-2. Se ha comprobado que reducen el riesgo de fracturas en un 60% (63), por lo que se están empezando a usar en la osteoporosis. Este efecto preventivo de fracturas se consigue muy rápidamente, tras una exposición al fármaco de sólo 14 meses (62). Esta reducción del riesgo de fracturas no está mediada por un aumento de la masa ósea (63). Este efecto sólo se ha encontrado con las estatinas (simvastatina, lovastatina), y no con otros hipolipemiantes (fibratos) (2).

Respecto a la consolidación de las fracturas, se acaba de realizar un estudio experimental en ratones (64) que demuestra una aceleración significativa de la consolidación con el uso de simvastatina tras la producción de la fractura. Aún no existen datos en humanos, pero las perspectivas son muy prometedoras.

-**Antibióticos:** Están muy poco estudiados. Tan sólo hay datos sobre el ciprofloxacino: En un estudio experimental (13) produjo un retraso de la consolidación. El ciprofloxacino se ha demostrado que es perjudicial para el crecimiento del cartílago, por lo que no se usa en niños (retarda el crecimiento por alteración del cartílago de la tisis). Altera la maduración y desarrollo de los condrocitos, y también es citotóxico para ellos (13). El ciprofloxacino actúa inhibiendo la DNA-girasa bacteriana, implicada en el control del DNA bacteriano. Una hipótesis para su acción en el ser humano es que exista una enzima similar, aún no descubierta, que mantenga el ADN mitocondrial, que se ha observado que es sensible al ciprofloxacino (13). Las dosis a las que el ciprofloxacino es condrotóxico son las habitualmente usa-

**Tabla 4: Factores clínicos modificables a los que se debe prestar especial atención durante la consolidación de las fracturas.**

|   |   |
|---|---|
| 1 | Correcto <i>tratamiento local de la fractura</i> : prevenir la infección, estabilizar adecuadamente, respetar la vascularización. |
| 2 | <i>Aporte nutricional</i> adecuado: sobre todo de proteínas.  |
| 3 | Utilizar los AINES con <i>prudencia</i> los primeros días.  |
| 4 | <i>Suspender el uso de fármacos para la osteoporosis</i> durante la consolidación.  |
| 5 | Procurar <i>evitar el uso de ciprofloxacino</i> , si existen otras alternativas.  |
| 6 | Recomendar fuertemente <i>dejar de fumar</i> .  |
| 7 | <i>Control adecuado de la diabetes</i> .  |

das en clínica. Todavía no hay estudios clínicos, pero la conclusión de estos estudios es que habría que ser prudente con el uso de inhibidores de la DNA-girasa en pacientes con fracturas.

–*Anticonvulsivantes* (5): parece ser que podrían tener algún efecto beneficioso, pero los estudios existentes son antiguos y variables.

–*Anticoagulantes*:

• *Anticoagulantes orales* (5). Parece ser que la consolidación se retarda un poco en pacientes tratados con anticoagulantes orales (antivitamina K) (22), pero los callos formados en estudios experimentales son similares (9). Probablemente el retardo en la consolidación sea producido por un retraso en la organización del hematoma en fases precoces por el efecto anticoagulante.

• Las *heparinas de bajo peso molecular* también retardan la consolidación. En un estudio realizado en conejos (21) se demostró un retardo de consolidación en los conejos tratados con enoxaparina. En este caso, los callos formados fueron de menor tamaño y menos resistentes. Este retardo en la consolidación se cree que es debido a la hiperpotasemia del hematoma: éste sería nocivo para las células endoteliales y

osteoblastos porque rompe los canales de potasio de las células (21).

Parece ser que el mayor efecto nocivo de los anticoagulantes sería durante la primera semana de consolidación (fase de organización del hematoma). Sin embargo, durante este período, los beneficios clínicos superan a los derivados de un empeoramiento de la consolidación, por lo que no parece prudente alterar nuestras pautas actuales de tratamiento.

**Hábitos tóxicos**

–*Tabaco* (5): El riesgo de pseudoartrosis es hasta 16 veces mayor para fumadores (15). Este efecto podría ser debido a la vasoconstricción y agregación plaquetaria provocada por la nicotina, el efecto hipoxemiantes del monóxido de carbono, y la inhibición del metabolismo oxidativo a nivel celular por el cianuro de hidrógeno («hidropen cianide»). Se ha observado una alteración de la función osteoblástica en fumadores (15). Además, se ha observado también una disminución en la densidad mineral ósea del hueso sano en fumadores (20). Por ello, se debe recomendar fuertemente dejar de fumar durante la consolidación de una fractura.

-*Alcohol* (15): Se ha demostrado una alteración en la función osteoblástica en alcohólicos crónicos, así como una alteración en la consolidación en estudios experimentales (16, 53). Parece ser debido a la alteración en la función osteoblástica y a la desnutrición asociada a estos cuadros. Es necesario reducir la ingesta de alcohol y mejorar la nutrición de estos pacientes durante la consolidación.

En resumen, los factores clínicos modificables, a los que se debería prestar especial atención durante la consolidación de las fracturas se exponen en la tabla 4. ◀

---

Alberto D. Delgado Martínez, *Complejo Hospitalario de Jaén.*

---

Referencias bibliográficas

1. EINHORN, TA.: «Enhancement of fracture healing by molecular of Physical means: an Overview». In: BRIGHTON, CT.; FRIEDLAENDER, G.; LANE, JM.: *Bone formation and repair*. Ed. AAOS, 1994. Págs. 223-38.
2. BUSSE, JW.; BHANDARI, M.; KULKARNI, AV.; TUNKS, E.: «The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis». *CMAJ*, 166:437-41, 2002.
3. BUCKWALTER, JA.; EINHORN, TA.; MARSH JL.: «Bone and joint healing». En: BUCHOLZ, RW.; HECKMAN, JD. (Eds.): *Rockwood and Green's Fractures in adults*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 5.ª ed., 2001.
4. KAGEL, EM.; MAJESKA RJ.; EINHORN, TA.: «Effects of diabetes and steroids on fracture healing». *Curr. Opin. Orthop.*, 6:7-13, 1995.
5. SCHEMITSCH, EH.; BHANDARI, M.: «Bone healing and grafting». In: KOVAL, KJ. (Ed.): *Orthopaedic Knowledge Update*, 7. Ed. AAOS. Págs. 19-30, 2002.
6. FUNK, JR.; HALE, JE.; CARMINES, D.; GOOCH, HL.; HURWITZ, SR.: «Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats». *J. Orthop. Res.*, 18:126-32, 2000.
7. SUGIMOTO, M.; HIROTA, S.; SATO, M.; KAWAHATA, H.; TSUKAMOTO, I.; YASUI, N.; KITAMURA, Y.; OCHI, T.; NOMURA, S.: «Impaired expression of noncollagenous bone matrix protein mRNAs during fracture healing in ascorbic acid-deficient rats». *J. Bone Miner. Res.*, 13:271-8, 1998.
8. BITENSKY, L.; HART, JP.; CATTERALL, A.; HODGES, SJ.; PILKINGTON, MJ.; CHAYEN, J.: «Circulating vitamin K levels in patients with fractures». *J. Bone Joint Surg. Br.*, 70:663-4, 1988.
9. EINHORN, TA.; GUNDBERG, CM.; DEVLIN, VJ.; WARMAN, J.: «Fracture healing and osteocalcin metabolism in vitamin K deficiency». *Clin. Orthop.*, 237:219-25, 1988.
10. HAZAN, EJ.; HORNICEK, FJ.; TOMFORD, W.; GEBHARDT, MC.; MANKIN, HJ.: «The effect of adjuvant chemotherapy on osteoarticular allografts». *Clin. Orthop.*, 385:176-81, 2001.
11. PAAVOLAINEN, P.; TALVAINEN, T.; MICHELSSON, JE.; LALLA, M.; PENTTINEN, R.: «Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats». *J. Orthop. Res.*, 7:100-6, 1989.
12. PETER, CP.; COOK, WO.; NUNAMAKER, DM.; PROVOST, MT.; SEEDOR, JC.; RODAN, GA.: «Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs». *J. Orthop. Res.*, 14:74-9, 1996.
13. HUDDLESTON, PM.; STECKELBERG, JM.; HANSEN, AD.; ROUSE, MS.; BOLANDER, ME.; PATEL, R.: «Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing». *J. Bone Joint Surg. Am.*, 82:161-73, 2000.
14. DELGADO-MARTÍNEZ, AD.; MARTÍNEZ, ME.; CARRASCAL, MT.; RODRIGUEZ-AVIAL, M.; MUNUERA, L.: «Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats». *J. Orthop. Res.*, 16:650-3, 1998.
15. PORTER, SE.; HANLEY, EN., Jr.: «The musculoskeletal effects of smoking». *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 9:9-17, 2001.
16. CHAKKALAKAL, DA.; NOVAK, JR.; FRITZ, ED.; MOLLNER, TJ.; MCVICKER, DL.; LYBARGER, DL.; MCGUIRE, MH.; DONOHUE, TM., Jr.: «Chronic ethanol consumption results in deficient bone repair in rats». *Alcohol Alcohol*, 37:13-20, 2002.
17. MUNUERA, L.; CORDERO, J.: «Ingeniería tisular ósea». En: *Cursos de actualización SECOT*. Ed. SECOT, págs. 65-79, 2001.
18. ROSIER, RN.; REYNOLDS, PR.; O'KEEFE, RJ.: «Molecular and cell biology in orthopaedics». In: BUCKWALTER, JA.; EINHORN, TA.; SIMON, SR.: *Orthopaedic Basic Science*. 2nd ed. Ed AAOS. 2000.
19. MILLER, MD.: *Review of orthopaedics*. 3ª Ed. Ed. WB Saunders, 2000.
20. DAY, SM. et al.: «Bone injury, regeneration and repair». In: BUCKWALTER, JA.; EINHORN, TA.; SIMON, SR.: *Orthopaedic Basic Science*. 2ª ed. Ed AAOS. Págs. 372-399. 2000.
21. STREET, JT.; MCCRATH, M.; O'REGAN, K.; WAKAI, A.; MCGUINNESS, A.; REDMOND, HR.: «Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair». *Clin. Orthop.*, 381:278-89, 2000.
22. DODDS, RA.; CATTERALL, A.; BITENSKY, L.; CHAYEN, J.: «Effects on fracture healing of an antagonist of the vitamin K cycle». *Calcif. Tissue Int.*, 36:233-8, 1984.
23. MICHELSON, J. et al.: «Incidence and treatment of fractures in Thalassaemia». *Journal of Orthopaedic Trauma.*, 2:29-32, 1988.
24. SUGIMOTO, M.; HIROTA, S.; SATO, M.; KAWAHATA, H.; TSUKAMOTO, L.; YASUI, N.; KITAMURA, Y.; OCHI, T.; NOMURA, S.: «Impaired expression of noncollagenous bone matrix protein mRNAs during fracture healing in ascorbic acid-deficient rats». *J. Bone Miner. Res.*, 13:271-8, 1988.
25. NESS, AR.; CAPPUCIO, FP.; ATKINSON, RW.: «Plasma vitamin C in men and women from different ethnic backgrounds living in England». *Int. J. Epidemiol.*, 28:450-5, 1999.
26. SCHMUCK, A.; RAVEL, A.; COUDRAY, C.; ALARY, J.; FRANCO, A.; ROUSSEL, AM.: «Antioxidant vitamins in hospitalized elderly patients: analy-

- sed dietary intakes and biochemical status». *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50:473-8, 1996.
27. DE CARVALHO, MJ.; GULLAND, JC.; MOREAU, D.; BOCCIO, V.; FUCHS, E.: «Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France)». *Ann. Nutr. Metab.*, 40:24-5117, 1996.
  28. VAN DER WIELEN, RP.; VAN HEEREVELD, HA.; DE GROOT, CP.: «Nutritional status of elderly female nursing home residents; the effect of supplementation with a physiological dose of water-soluble vitamins». *Eur. J. Clin. Nutr.*, 49:665-74, 1995.
  29. HOGEVOLD, HF.; GROGAARD, B.; REIKERAS, O.: «Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A menical study of osteotomies in rats». *Acta Orthop. Scand.*, 63:607-11, 1992.
  30. Keller, J.: «Effects of indomethacin and local prostaglandin E2 on fracture healing in rabbits». *Dan. Med. Bull.*, 43:317-29, 1996.
  31. GIANNONDIS, PV.; McDONALD, DA.; MATTHWS, SJ.; SMITH, RM.; FURLONG, AJ.; DE BOER, P.: «Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs». *J. Bone Joint Surg. Br.*, 82:655-8, 2000.
  32. DIMAR, JR.; ANTE, WA.; ZHANG, Y.; GLASSMAN, SD.: «The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat». *Spine*, 21 (16): 1870-6, 1996.
  33. MARTIN, GJ.; BODEN, SD.; TITUS, L.: «Recombinant human bone morphogenetic protein-2 overcomes the inhibitory effect of ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion». *Spine*, 24 (21):2.188-93, 1999.
  34. HUO, MH.; TROIANO, NW.; PELKER, RR.; GUNDBERG, CM.; FRIEDLANDER, GE.: «The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats». *J. Orthop. Res.*, 9:383-90, 1991.
  35. YILMAZ, C. et al.: «The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures». *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 121:426-8, 2001.
  36. ÖMEROGLU, H.; ATEŞ, Y.; AKKUS, O.; KORKUSUZ, F.; BICIMOGLU, A.; AKKAS, N.: «Biomechanical analysis of the effects of single high dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model». *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 116: 271-5, 1997.
  37. ÖMEROGLU, S.; ERDOGAN, D.; ÖMEROGLU, H.: «Effects of single high dose vitamin D3 on fracture healing: an ultrastructural study in healthy guinea pigs». *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 116:37-40, 1997.
  38. EINHORN, TA.; BONNARENS, F.; BURSTEIN, AH.: «The contribution of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study». *J. Bone Joint Surg. (Am)* 68:1.389-95, 1986.
  39. DELCADO MARTINEZ, AD.: *Influencia de la vitamina D en la consolidación de fracturas en ratas ancianas*. Ed. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén. 2001.
  40. MARTINEZ, ME.; DEL CAMPO, MT.; GARCÍA, JA.; SÁNCHEZ-CABEZUDO, MJ.; MEDINA, S.; GARCÍA CIMBRELO, E.; MUNUERA, L.: «Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid». *Med. Clin. (Barc.)* 106:41-4, 1996.
  41. BOLANDER, ME.: «Regulation of fracture repair and synthesis of matrix macromolecules». In: BRIGHTON, CT.; FRIEDLAENDER, G.; LANE, JM.: *Bone formation and repair*. Ed. MOS, 1994. Págs. 185-196.
  42. EKELAND, A.; ENCESAETER, LB.; LANCELAND, N.: «Influence of age on mechanical properties of healing fractures and intact bones in rats». *Acta Orthop. Scand.*, 53:527-34, 1982.
  43. GRUNDNES, O.; REIKERAS, O.: «Effects of instability on bone healing. Femoral osteotomies studied in rats». *Acta Orthop. Scand.*, 64:55-8, 1993.
  44. SCHENK, RK.; HUNZIKER, EB.: «Histologic and ultrastructural features of fracture healing». In: BRIGHTON, CT.; FRIEDLAENDER, G.; LANE, JM.: *Bone formation and repair*. Ed. MOS, 1994. Págs. 117-146.
  45. EKELAND, A.; GAUTVIK, KM.; UNDERDEL, T.: «Calcitonin producing tumour. Effects on fracture repair and normal bone in rats». *Acta Orthop. Scand.*, 54:760-7, 1983.
  46. LINDGREN, JU.; NARECHANIA, RG.; MCBEATH, M.; LANGE, TA.; DELUCA, HE.: «Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats». *Clin. Orthop.*, 160:304-8, 1981.
  47. LI, C.; MORI, S.; LI, J.; KAJI, Y.; AKIYAMA, T.; KAWANISHI, J.; NORIMATSU, H.: «Long-term effect of incedronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats». *J. Bone Miner Res.*, 16:429-36, 2001.
  48. ROSIER, RN.; BUKATA, SV.: «Bone metabolism and metabolic bone diseases». In: KOVAL, KJ. (Ed.): *Orthopaedic Knowledge Update 7*. Ed. AAOS. Págs. 19-30, 2002.
  49. SCHENK, RK.; BUSER, D.; HARDWICK, WR. et al.: «Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible». *Int. J. Oral maxillofac implants*, 9:13-29, 1994.
  50. SHARRAD, WJW.: «A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures». *J. Bone Joint Surg.*, 72-B:347-55, 1990.

51. BODEN, SD. et al.: «The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages: definitive evidence of osteoinduction in humans a preliminary report». *Spine*, 25:376-81, 2000.
52. GEESINK, RG.; HOEFNAGELS, NH.; BULSTRA, SK.: «Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect». *J. Bone Joint Surg.*, 81-B:710-8, 1999.
53. ELMALI, N.; ERTEM, K.; OZEN, S.; INAN, M.; BAYSAL, T.; GUNER, C.; BORA, A.: «Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol». *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 26:509-13, 2002.
54. LIEBERMAN, JR.; DALUISKI, A.; EINHOM, TA.: «The role of growth factors in the repair of bone». *J. Bone Joint Surg.*, 84A:1.032-44, 2002.
55. JENSEN, JE.; JENSEN, TC.; SMITH, TK.; JOHNSTON, DA.; DUDRICK, SJ.: «Nutrition in orthopaedic surgery». *J. Bone Joint Surg.*, 64-A:1.263-72, 1982.
56. KOVAL, KJ.; MAURER, SG.; SU, ET.; AHARONOFF, GB.; ZUCKERMAN, JD.: «The effects of nutritional status on outcome after hip fracture». *J. Orthop. Trauma.*, 13:164-9, 1999.
57. NAMKUNG-MATTHAI, H.; APPELYARD, R.; JANSEN, J.; HAO LIN, J.; MAASTRICHT, S.; SWAIN M.; MASON, RS.; MURRELL, GAC.; DIWAN, AD.; DIAMOND, T.: «Osteoporosis Influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model». *Bone*, 28:80-86, 2001.
58. ROSSI, L.; MIGLIACCIO, S.; CORSI, A.; MARZIA, M.; BIANCO, P.; TETI, A.; GAMBELLI, L.; CIANFARI, S.; PAOLETTI, F.; BRANCA, F.: «Reduced growth and skeletal changes in Zinc-deficient growing rats are due to impaired growth plate activity and inanition». *J. Nutr.*, 131:1142-6, 2001.
59. ELMSTAHL, S.; GULLBERG, B.; JANZON, L.; JOHNNELL, O.; ELMSTAHL, B.: «Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intake of phosphorus and zinc». *Osteoporos Int.*, 8:333-40, 1998.
60. IGARASHI, A.; YAMAGUCHI, M.: «Stimulatory effect of zinc acexamate administration on fracture healing of the femoral diaphyseal tissues in rats». *Gen. Pharmacol.*, 32:463-9, 1999.
61. SCHMIDMAIER, G.; WILDEMANN, B.; HEEGER, J.; GABELEIN, T.; FLYVBERG, A.; BAIL, HJ.; RASCHKE, M.: «Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1». *Bone*, 31:165-72, 2002.
62. MEIER, CR.; SCHLIENGER, RG.; KRAENZLIN, ME.; SCHIEGEL, B.; JICK, H.: «HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures». *JAMA*, 283:3.205-10, 2000.
63. PASCO, JA.; KOTOWICZ, MA.; HENRY, MJ.; SANDERS, KM.; NICHOLSON, GC.: «Statin use, bone mineral density and fracture risk». *Arch. Intern. Med.*, 162:537-40, 2002.
64. SKOGLUND, B.; FORSLUND, C.; ASPENBERG, P.: «Simvastatin improves fracture healing in mice». *J. Bone Miner. Res.*, 17:2.004-8, 2002.
65. FUNK, JR.; HALE, JE.; CARMINES, D.; GOOCH, HL.; HURWITZ, SR.: «Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats». *J. Orthop. Res.*, 18:126-32, 2000.