

# Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la fase perioperatoria en Traumatología y Ortopedia

Alexander Beck<sup>a</sup>, Khaled Salem<sup>a</sup>, Gert Krischak<sup>a</sup>, Lothar Kinzl<sup>a</sup>, Mark Bishoff<sup>a</sup> y Andreas Schmelz<sup>a</sup>

## Resumen

### Objetivo

Conseguir efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos en Cirugía Ortopédica y Traumatología sin o con la menor cantidad de efectos secundarios, entre ellos las alteraciones de la consolidación ósea.

### Indicaciones

Inflamaciones agudas y crónicas, por ejemplo reuma, espondilitis anquilosante.  
Artropatías degenerativas.  
Dolores postoperatorios y postraumáticos, edema o fiebre.  
Profilaxis para las osificaciones heterotópicas.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad.  
Ulceración gastrointestinal o sangrado.  
Alteraciones severas hepáticas o renales.

## Resultados

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son medicamentos muy valiosos en el tratamiento de varias enfermedades musculoesqueléticas. Además de su capacidad demostrada analgésica sus efectos antiinflamatorios son muy útiles en el tratamiento del edema postraumático y postoperatorio. Además de esto, los AINE tienen un efecto inhibitor en la formación de osificaciones heterotópicas en la prótesis de cadera. De todos modos se ha podido demostrar en estudios experimentales con animales un retardo en la consolidación ósea. Aunque esto no se haya podido demostrar en humanos, los autores recomiendan que en caso de presencia de otros factores de riesgo como puede ser diabetes, tabaquismo, o una arteriopatía ocluyente se restrinja el uso de AINE como analgésicos en la medida de lo posible. En este tipo de pacientes debería contemplarse el uso de otro tipos de alternativas como fármacos de acción central (p. ej., opioides suaves).

## Palabras clave

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Curación de fracturas. Osificaciones heterotópicas. Diclofenaco.

Operat Orthop Traumatol 2005;17:569-78

---

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Traumatológica, Cirugía de la mano, Plástica y de Reconstrucción, Universidad de Ulm.

### Notas preliminares

Los antiinflamatorios no esteroideos (siglas AINE en relación con la expresión inglesa *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* [NSAID]) se utilizan mundialmente en el ámbito de la Cirugía Ortopédica y Traumatología y en varios campos de la medicina en el tratamiento del dolor. Se valora especialmente su efecto analgésico y antiinflamatorio en las enfermedades degenerativas y la gota. También tiene cabida en el tratamiento del edema postoperatorio y postraumático de las fracturas tanto si se intervienen como si se tratan de manera conservadora. Su alto valor analgésico que se acerca al de los opioides suaves sin los inconvenientes de estos hace que los AINE tengan un amplio espectro de uso en la Cirugía Ortopédica y Traumatología. Su efecto antiinflamatorio añadido los hace muy interesantes en el tratamiento de lesiones. Además su capacidad de inhibir la formación de calcificaciones heterotópicas los constituyen en una importante indicación<sup>21,23,28,39</sup>.

### Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos con efectos antiinflamatorios, analgésicos, y antipiréticos que corresponden a la clasificación AINE corresponden a un grupo químico muy heterogéneo de componentes muy diferentes y que la mayoría son ácidos orgánicos. El prototipo de este grupo es el ácido acetilsalicílico (ASA); por ello estas sustancias se denominan frecuentemente como fármacos similares a la aspirina<sup>9</sup>. Además otras muchas sustancias como el diclofenaco, diflunisal, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, piroxicam, meloxicam, celecoxib y rofecoxib pertenecen al grupo de los AINE.

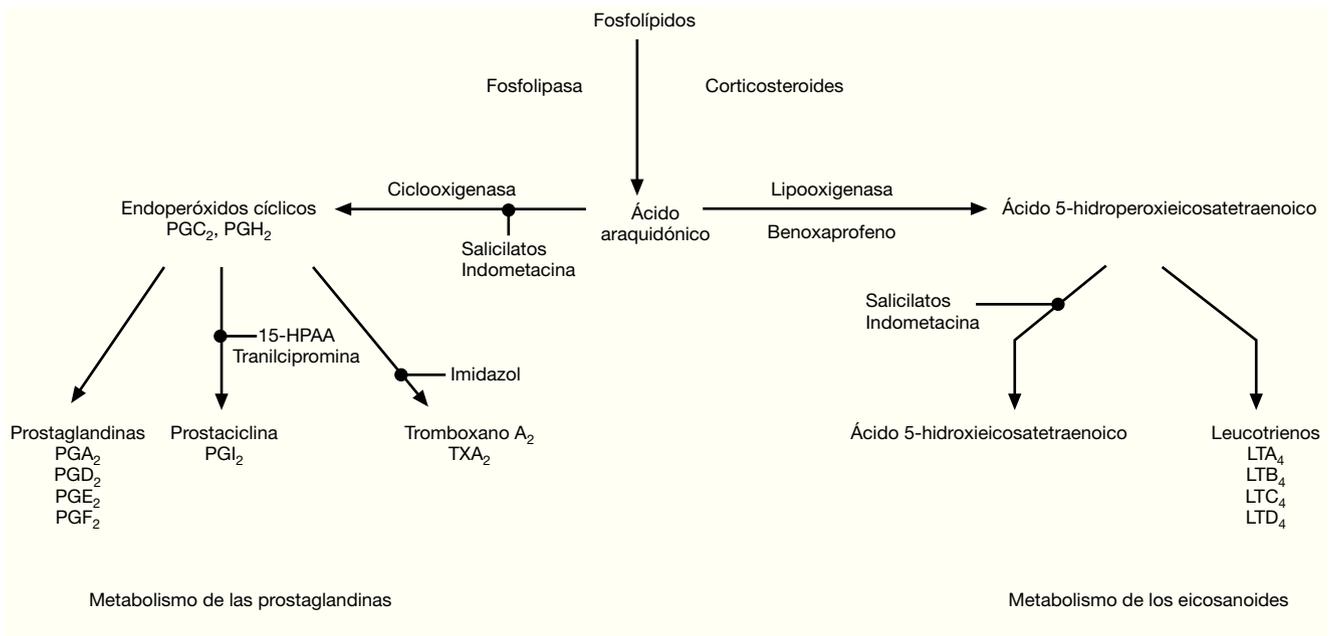
En las administraciones rectal y oral se absorben muy bien y tienen una capacidad muy alta de adherencia al plasma. Las formas transdermales tienen como mucho una capacidad de acción local y sólo llegan al torrente sistémico un 10%. La acción de estos fármacos se circunscribe en esencia a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; se disminuye la sensibilidad de los nociceptores a las sustancias inductoras de dolor (bradiginina, histamina, iones de potasio, etc.)<sup>4</sup>. Son especialmente activos en controlar el dolor asociado a la inflamación como el proveniente del hueso o de las articulaciones (fracturas, luxaciones, distracción de callo, metástasis óseas, artralgias o circunstancias similares). Es decisiva la concentración del fármaco en el lugar de la inflamación. Los AINE se eliminan en parte por vía hepática tras conjugación con ácidos glucorónicos y en parte por vía renal.

### Antiinflamatorios no esteroideos y sus diferentes modos de acción

Los AINE actúan por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, específicamente de la COX<sup>9,37</sup>. La COX es responsable de la metabolización y conversión del ácido araquidónico liberado por la pared celular en prostanoïdes, es decir en prostaglandinas, prostaciclina, y tromboxanos (fig. 1). Ello produce efectos analgésicos, antiinflamatorios, y antipiréticos. El énfasis en cada uno de estos efectos varía de fármaco a fármaco. Ello se debe a que la enzima ciclooxigenasa (COX) tiene dos isoformas diferenciadas: la forma constitutiva (estructural) COX-1 y la forma inducible COX-2<sup>32</sup>. La COX-1 cumple diferentes funciones fisiológicas: por ejemplo se expresa de forma constitucional en la mayoría de tipos celulares y lleva a la producción de prostaciclina. Esta última lleva a cabo una función anticoagulante, siempre y cuando se libere del endotelio vascular. Cuando se libera de la mucosa gástrica ejerce una acción citoprotectora en esta región. La COX-2 normalmente no está presente pero se puede inducir dentro de fenómenos inflamatorios por determinados factores séricos como puede ser las citocinas y los factores de crecimiento<sup>9,38</sup>. Mientras un conjunto de efectos adversos relacionados con los AINE (ulceración gastrointestinal y sangrado, disfunción plaquetaria) se derivan de la inhibición de la COX-1, la supresión de las prostaglandinas dependientes de la COX-2 se ha propuesto como la base de los efectos analgésicos, antipiréticos, y antiinflamatorios de los AINE. Ello se ha probado como la base racional sobre la que se sustentan los inhibidores específicos de la COX-2 para desarrollarse como una nueva clase de fármacos antiinflamatorios y analgésicos con menores efectos gastrointestinales adversos<sup>11</sup>.

### Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos

Como las prostaglandinas tienen funciones fisiológicas en el tejido sano, inhibiendo su síntesis se provocan efectos secundarios típicos. Así, pueden aparecer erosiones y ulceraciones mucosas en el tracto gastrointestinal<sup>18</sup>. Es por esta razón, que durante el tratamiento a largo plazo con AINE, debería hacerse profilaxis de la úlcera gástrica con anti-H<sub>2</sub> (p. ej., ranitidina 150 mg/día), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg/día) o análogos sintéticos de la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) (misoprostol, 200 µg/día). Una ausencia de prostaglandinas supone que la función renal puede no estar bien regulada, lo que puede provocar un empeoramiento de la función renal con retención de agua y electrolitos y edema dando lugar a una nefritis intersticial, especialmente en pacientes



**Figura 1** Metabolismo del ácido araquidónico<sup>33</sup>: los diferentes fármacos actúan en los escalones enzimáticos indicados como muestra el diagrama e inhiben así la formación de metabolitos.

con una alteración preexistente de la función renal. Además, la inhibición de la síntesis de tromboxano puede provocar inhibición de la agregación plaquetaria. Además, pueden aparecer reacciones alérgicas como en el caso de otros fármacos.

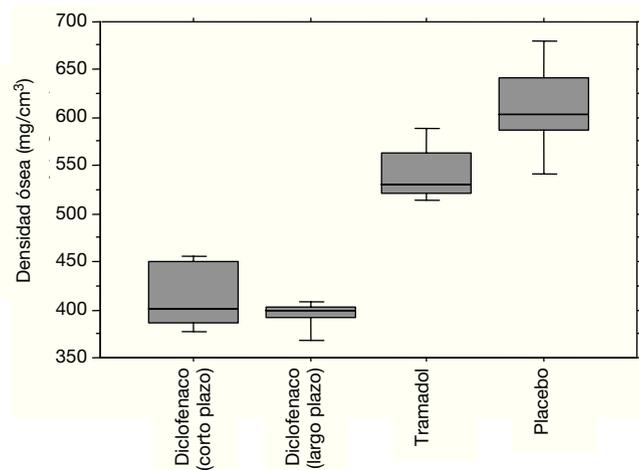
**Efectos de los antiinflamatorios no esteroideos en el metabolismo óseo**

La PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2α</sub>, y la prostaciclina se encuentran primariamente en el hueso<sup>16,26</sup>. En el caso de fractura, se liberan desde el hueso y tejido muscular circundante un número elevado de prostaglandinas de las series E y F<sup>5,41</sup>, con el resultado que tanto las prostaglandinas endógenas y exógenas apoyan la curación de la fractura<sup>10,16,24</sup>. Al mismo tiempo, las prostaglandinas también promueven la resorción ósea y estimulan así la remodelación<sup>24,26</sup>. Durante este proceso la PGE<sub>2</sub> la formación de hueso perióstico y de alguna manera también el endostio.

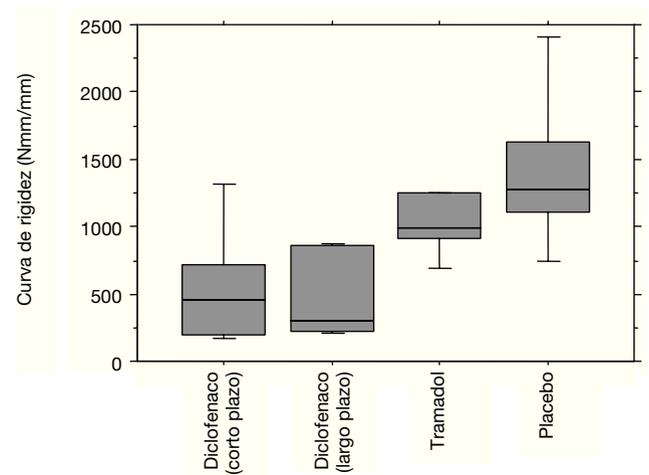
El mecanismo de acción exacto de los AINE sobre el metabolismo óseo permanece poco claro, aunque han sido propuestas varias hipótesis. Ho et al proponen que los AINE inhiben la síntesis de DNA llevando a una reducción en la proliferación osteoblástica y el recuento celular *in vitro*<sup>12</sup>, sin ningún efecto adverso sobre la mi-

neralización<sup>13</sup>. Wechter, por el contrario, propone que la activación de osteoblastos y osteoclastos sería dependiente de un segundo mediador humoral (p. ej., citosina). En el caso de la resorción ósea podría ser la interleucina-1<sup>40</sup>.

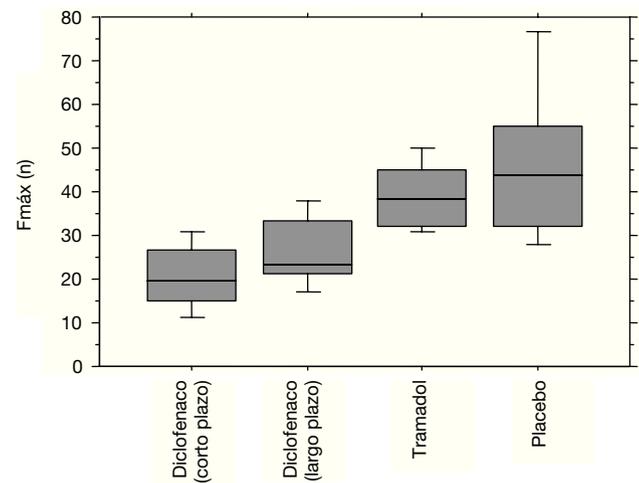
Para investigar nuevamente cual es el grado de impacto de los AINE sobre la curación de las fracturas, nosotros realizamos estudios animales en ratas. En una serie de experimentos examinamos la estabilidad mecánica de fracturas de tibia estabilizadas mediante un enclavado intramedular durante la administración a corto plazo (7 días) y largo plazo (21 días) de diclofenaco, comparado con la administración de un analgésico de acción central (tramadol) o de placebo solamente. Los animales fueron sacrificados bajo anestesia al 21 día postoperatorio. La densidad ósea en estos animales, sin tener en cuenta la duración del tratamiento con diclofenaco, se redujo en aproximadamente un 34% (fig. 2). Las medidas biomecánicas de fuerza ósea realizadas en animales tratados durante 7 días con diclofenaco mostraron una disminución del 55% en la fuerza máxima (fig. 3) y una disminución del 64% en la curva de rigidez (fig. 4) comparado con los animales no tratados en el grupo placebo<sup>3</sup>. Estos resultados eran estadísticamente significativos. No hubo diferencias significa-



**Figura 2**  
Densidad ósea medida por TC (región de la osteotomía original).



**Figura 4**  
Representación gráfica de la curva de rigidez (Nmm/mm).



**Figura 3**  
Representación gráfica de la fuerza máxima (Fmáx, n).

tivas entre los animales tratados con tramadol y los del grupo placebo (figs. 2-4).

En una nueva serie de experimentos la cantidad de osteoblastos formados nuevamente en agujeros taladrados en el fémur distal de ratas fue medida histológicamente, con o sin la administración oral de diclofenaco, durante un período experimental de 10 días. Hubo un 57% menos de osteoblastos formados nuevamente en comparación con los animales no tratados. Los resultados de la exploración radiológica de la densidad ósea en los animales tratados con diclofenaco fue significativamente menor en comparación con los obtenidos por TC (37% menor densidad ósea).

Así, ambas series de experimentos demostraron inequívocamente que la curación de las fracturas se retrasó en ratas bajo la administración de diclofenaco utilizando medios de evaluación histológica, biomecánica y radiológica.

Además varios estudios aportan fuertes evidencias que el diclofenaco inhibe significativamente la formación de hueso heterotópico<sup>21,22,28,39</sup> y que este efecto es más pronunciado que con la administración de indometacina<sup>23</sup>.

### Discusión

Deberían realizarse estudios sobre las diferencias en la curación de las fracturas solamente bajo condiciones estandarizadas, comparables. Consecuentemente, tales estudios no pueden realizarse en un marco clínico. Ambas, el tipo de fractura y las condiciones ambientales varían demasiado ampliamente en pacientes para permitir la detección de diferencias radiológicas que pueden a veces ser solamente marginales excluyendo el logro de la significación estadística. Por ello sería necesaria la aleatorización prospectiva de un gran número de casos para facilitar la evidencia estadística. Para simular las condiciones fisiológicas tales como la carga de una extremidad, son preferibles estudios in vivo a experimentos *in vitro*.

### ¿Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la curación de las fracturas?

La mayoría de estudios sobre los efectos de los AINE sobre la curación de fracturas utilizan la indometacina, un AINE extremadamente potente<sup>1,7,14,17,20,29,30,35,36</sup>. Estos estudios oscilan en el tipo desde el caso clínico realizado en un único paciente<sup>36</sup> a estudios animales con parámetros

de evaluación muy imprecisos<sup>35</sup> culminado en estudios animales placebo controlados con pruebas biomecánicas<sup>14</sup> a análisis radiológico<sup>7,14,20</sup>. En cierto grado los estudios en cuestión investigan influencias adicionales tales como la aplicación tópica del constituyente activo<sup>7</sup> o la osteotomía incompleta<sup>14</sup>. Para medir los resultados fueron utilizado parámetros biomecánicas, histológicos o radiológicos muy distintos.

Los hallazgos en estas publicaciones no presentan un cuadro uniforme. El peso de la evidencia de estos estudios es que la indometacina y otros AINE estudiados inhiben la curación de la fractura. En general, es posible demostrar este hallazgo claramente utilizando criterios biomecánicos<sup>2,14</sup>, pero en algunos casos la evidencia inequívoca probada es esquivada<sup>27</sup>. Algunos estudios histológicos mostraron diferencias significativas<sup>1,25</sup>, mientras otros no demostraron claras diferencias<sup>15</sup>. Algunos estudios sobre los efectos del diclofenaco en la curación de fracturas presentaron claras evidencias, basadas en estudios animales, que este fármaco retardaba la curación<sup>3</sup>. Haberland et al fueron también capaces de demostrar en modelos de ratones utilizando pruebas biomecánicas, radiológicas, histomorfométricas e inmunohistoquímicas que la administración de diclofenaco inhibe la curación de fracturas<sup>8</sup>. Los efectos sobre la actividad osteoblástica encontrado en nuestro estudio han sido confirmados también por otro grupo de investigación<sup>19</sup>. Los osteoblastos tratados con diclofenaco mostraron una actividad marcadamente reducida en un estudio *in vitro* comparándolos con los osteoblastos tratados con placebo o tramadol<sup>19</sup>.

Para alcanzar cualquier conclusión global basada en nuestros propios estudios o los de la literatura es importante tener en mente que todos estos hallazgos están limitados a estudios animales o cultivos de osteoblastos realizados en el laboratorio y no deben ser extrapolados a humanos sin reservas.

Sin embargo, es posible deducir de estos estudios que los AINE pueden disminuir la fuerza mecánica del callo y retrasar la curación de la fractura. Otros procesos de curación ósea en el cuerpo como la fusión de dos vértebras<sup>6</sup>, crecimiento óseo en la superficie de los implantes y su consecuente mineralización<sup>13</sup> o remodelación<sup>34</sup> fueron influidos negativamente por la indometacina.

La fase inicial de la curación, en particular, parece jugar un papel decisivo. Durante esta fase la secreción de prostaglandinas es muy alta<sup>5</sup>, pero la producción de prostaglandinas está inhibida por la administración de AINE. Los hallazgos de nuestro estudio apoyan fuertemente esto también: no aparecieron diferencias significativas en el grupo de animales tratados con diclofenaco a corto o lar-

go plazo. Habría sido de esperar que la administración más larga, provocara mayores efectos secundarios. Sin embargo, ni nuestro estudio ni aquellos realizados por otros fueron capaces de proporcionar evidencias de esto.

### ¿Los inhibidores selectivos de la COX-2 inhiben la curación de fracturas?

Simon et al estudiaron los efectos de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre la curación de fracturas<sup>31</sup>. Los autores concluyen que la COX-2 ejerce un papel importante en la curación de fracturas. En este estudio el rofecoxib y celecoxib, dos inhibidores selectivos de la COX-2, inhiben la curación de fracturas. En el tratamiento con estos fármacos, desarrollaron pseudoartrosis en un número predominante de casos. El mismo fenómeno debe demostrarse en el mismo estudio en COX-2<sup>-/-</sup> en ratones. Estos ratones pierden el gen para la COX-2 en ambos cromosomas homólogos (COX-2<sup>-/-</sup>), los cuales por tanto no pueden producir COX-2. Esto confirma que el retraso en la curación de fracturas de los inhibidores de la COX-2 no puede estar causado por los efectos secundarios de otros fármacos solamente, pero que podría existir un mecanismo el cual interviene a través de la COX-2 en la curación de la fractura o asume una importante función en el contexto de la curación de la fractura. Como en el interim todos los inhibidores selectivos de la COX-2 han sido retirados del mercado a causa de sus potenciales riesgos cardiovasculares, nuevas discusiones significativas de este grupo de fármacos es imposible actualmente.

En conclusión, está claro que todos los complejos mecanismos que actúan en los inhibidores selectivos de la COX-2 y los inhibidores mixtos de la COX-1/COX-2 no han sido aún completamente clarificados.

### Conclusiones finales para la práctica clínica

Nuestros resultados –junto con una revisión de la literatura actual– deja pocas dudas acerca de nuestras conclusiones: los AINE inhiben y retrasan la curación de fracturas en mayor o menor grado, dependiendo de la preparación individual, incluso si realizar solamente estudios animales han producido datos inequívocos. Todos los hallazgos disponibles y mecanismos de acción descubiertos hasta ahora no permiten otra conclusión. Los hallazgos pueden ser extrapolados, al menos con reservas, al organismo humano. Sin embargo, son todavía necesarias investigaciones apropiadas para clarificar los verdaderos hechos con diferentes AINE.

A pesar de la inhibición de la curación de la fractura, los efectos antiinflamatorios de los AINE así como su potencial analgésico son muy beneficiosos, cuando son adminis-

trados los fármacos de este grupo. En el tratamiento post-traumático y edema de la herida operatoria, los efectos antiinflamatorios en particular son casi siempre deseables. Muchos de estos efectos parecen causar retraso en la curación de la fractura.

Si existen nuevos factores de riesgo, que pueden impactar también sobre la curación, tales como el tabaco, diabetes mellitas, o enfermedad oclusiva arterial periférica preexistente, los AINE deberían administrarse con gran precaución cuando solamente son utilizados como analgésicos. Esto es así particularmente cuando se desea predominantemente un efecto analgésico más que antiinflamatorio en una situación particular. En estos pacientes las alternativas terapéuticas tales como fármacos de acción central (p. ej., opioides débiles) deberían considerarse, así como analgésicos de acción periférica pertenecientes en algún grado al grupo de los AINE. Catéteres para el dolor postoperatorio ofrecen un alivio alternativo genuino tras la cirugía ósea de la extremidad afectada.

En el contexto de una artroplastia, especialmente la artroplastia de cadera, los AINE son fármacos probados y potentes en la profilaxis de la osificación heterotópica. Hasta la fecha ha sido imposible demostrar ninguna influencia negativa sobre la osteointegración de las prótesis no cementadas, de modo que incluso para las prótesis no cementadas las ventajas de la disminución de la formación ósea heterotópica sobrepasan las potenciales desventajas del retraso del crecimiento óseo, según el estado actual de nuestros conocimientos.

## Bibliografía

- Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980;51:595-600.
- Altman RD, Latta LL, Keer R, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995;9:392-400.
- Beck A, Krischak G, Sorg T, et al. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003;123:327-32.
- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
- Dekel S, Lenthall G, Francis MJ. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63:185-9.
- Dimar JR, Ante WA, Zhang YP, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine* 1996;21:1870-6.
- Engesaeter LB, Sudmann B, Sudmann E. Fracture healing in rats inhibited by locally administered indomethacin. *Acta Orthop Scand* 1992;63:330-3.
- Haberland M, Gesicki M, Nguyen C, et al. Anti-inflammatory drugs impair fracture healing. Presented at the 5th European Trauma Congress, Vienna, Austria, 2002.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. In: Molinoff PB, Rudon RW eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996.
- High WB. Effects of orally administered prostaglandin E-2 on cortical bone turnover in adult dogs: a histomorphometric study. *Bone* 1987;8:363-73.
- Hinz B, Brune K. [Specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Basis and options of a pharmacotherapeutic concept.] *Anaesthesist* 2000;49:964-71.
- Ho ML, Chang JK, Chuang LY, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on osteoblastic functions. *Biochem Pharmacol* 1999;58:983-90.
- Ho ML, Chang JK, Wang GJ. Effects of ketorolac on bone repair: a radiographic study in modeled demineralized bone matrix grafted rabbits. *Pharmacology* 1998;57:148-59.
- Hogevold HE, Groggaard B, Reikeras O. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthop Scand* 1992;63:607-11.
- Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, et al. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 1991;9:383-90.
- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;313:36-46.
- Keller J. Effects of indomethacin and local prostaglandin E2 on fracture healing in rabbits. *Dan Med Bull* 1996;43:317-29.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
- Matziolis G, Rau H, Klever P, et al. Beeinflussung humaner Osteoblasten durch verschiedene Analgetika. *Unfallchirurg* 2002;105:527-31.
- Mbugua SW, Skoglund LA, Lokken P. Effects of phenylbutazone and indomethacin on the post-operative course following experimental orthopaedic surgery in dogs. *Acta Vet Scand* 1989;30:27-35.
- Neal B, Rodgers A, Dunn L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001160.
- Neal BC, Rodgers A, Clark T, et al. A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 2000;71:122-8.
- Nilsson OS, Bauer HC, Brosjo O, et al. A comparison of indomethacin and diclofenac in the inhibition of experimental heterotopic new bone formation. *Int Orthop* 1987;11:283-7.
- Norrdin RW, Jee WS, High WB. The role of prostaglandins in bone in vivo. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990;41:139-49.
- Obeid G, Zhang X, Wang X. Effect of ibuprofen on the healing and remodeling of bone and articular cartilage in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:843-9, discussion 849-50.
- Raisz LG, Martin TJ. Bone and mineral research. In: Peck W, ed. Bone and mineral research, annual 2. Amsterdam: excerpta medica Elsevier Science, 1983:286-310.
- Reikeraas O, Engebretsen L. Effects of ketorolac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. An experimental study in rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998;118:50-2.
- Risto O, Wahlstrom O, Abdiu A. The effect of low dose diclofenac sodium administered locally on heterotopic bone formation in rats. *Int Orthop* 1995;19:392-5.

29. Ro J, Langeland N, Sander J. Effect of indomethacin on collagen metabolism of rat fracture callus in vitro. *Acta Orthop Scand* 1978;49:323-8.
30. Ro J, Sudmann E, Marton PF. Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1976;47:588-99.
31. Simon A, Manigrasso M, O'Connor J. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17:963-76.
32. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. *Am J Physiol* 1992;268:181-91.
33. Straub PW. *Harrisons Prinzipien der Inneren Medizin*. Basel-Stuttgart: Schwabe, 1981:567.
34. Sudmann E, Bang G. Indomethacin-induced inhibition of haversian remodelling in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1979;50:621-7.
35. Sudmann E, Dregelid E, Bessesen A, et al. Inhibition of fracture healing by indomethacin in rats. *Eur J Clin Invest* 1979;9:333-9.
36. Sudmann E, Hagen T. Indomethacin-induced delayed fracture healing. *Arch Orthop Unfallchir* 1976;85:151-4.
37. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
38. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:2S-8S, discussion 21S-2S.
39. Wahlstrom O, Risto O, Djerf K, et al. Heterotopic bone formation prevented by diclofenac. Prospective study of 100 hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1991;62:419-21.
40. Wechter WJ. The effects of NSAIDs and E-prostaglandins on bone: a two signal hypothesis for the maintenance of skeletal bone. *Prog Drug Res* 1992;39:351-64.
41. Wittenberg JM, Wittenberg RH. Release of prostaglandins from bone and muscle after femoral osteotomy in rats. *Acta Orthop Scand* 1991;62:577-81.

#### Correspondencia

Priv.-Doz. Dr. Alexander Beck  
Abteilung für Unfallchirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie  
Universitätsklinikum Ulm  
Steinhövelstraße 9  
D-89075 Ulm  
Tel.: (+49/731) 5002-7350; Fax: -6740  
Correo electrónico: alexander.beck@medizin.uni-ulm.de