

Agentes sistémicos que modifican la consolidación de las fracturas

A.D. Delgado-Martínez^a y T. Alcántara-Martos^b

^aHospital Universitario Neurotraumatológico. Complejo Hospitalario de Jaén. Universidad de Jaén.

^bHospital San Agustín. Linares. Jaén.

Durante la consolidación de las fracturas se administran muchos fármacos vía sistémica que alteran en mayor o menor grado la evolución de las mismas. También la condicionan el estado nutricional del enfermo, así como la presencia de hábitos tóxicos (alcohol y tabaco). Es importante conocer cuáles afectan más a la consolidación para elegir los que interfieren menos con ésta. Desde un punto de vista práctico se debe tener especial cuidado en utilizar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con prudencia los primeros días, suministrar un adecuado aporte nutricional (sobre todo de proteínas), dejar de fumar, suspender el uso de fármacos para la osteoporosis y evitar el uso de ciprofloxacino (si hay otras alternativas).

Palabras clave: consolidación, fracturas, factores locales, factores sistémicos.

Systemic Agents that Modify Fracture Healing

During fracture healing many drugs are administered systemically that alter, to a greater or lesser degree, the evolution of the injuries. Healing is also conditioned by the patient's nutritional status, and any habits that may exert a negative impact (alcohol or drugs). As to therapeutic drugs, it is important to know which affect healing most, so as to choose those that interfere less with this process. From the practical point of view, especial care must be taken to use non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) carefully during the first few days, to provide an adequate nutritional intake (especially proteins), to get the patient to stop smoking, to discontinue the use of drugs for the treatment of osteoporosis and to avoid the use of cyprofloxacin (if other valid alternatives exist).

Key words: healing, fractures, local factors, systemic factors.

Tras producirse una fractura uno de los objetivos del tratamiento es conseguir su consolidación biológica, que es lo que sucede habitualmente. Sin embargo, 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), lo que en ocasiones puede conducir al retardo o a la ausencia de consolidación.

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 co-

mo indicadores pronósticos de la evolución de la consolidación. El objetivo de este artículo es recopilar y ordenar toda la información actualmente existente sobre los agentes administrados vía general (no local) y que modifican la consolidación de fracturas.

NECESIDADES PARA LA CONSOLIDACIÓN DE FRACTURAS

La consolidación de fracturas es un proceso único en el organismo¹⁻³. A diferencia de lo que ocurre con otros tejidos, el 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 fractura⁴.

La formación de tejido óseo en el foco de fractura requiere fundamentalmente dos condiciones: un adecuado

Financiación: Los trabajos de investigación realizados por nuestro grupo y reflejados resumidamente en este trabajo han sido financiados por becas del Fondo de Investigación Sanitaria FIS (93/313 y 01/1245) y del Servicio Andaluz de Salud (varias) y la Consejería de Innovación de la Junta de Andalucía (PAI).

Correspondencia:

A. D. Delgado Martínez.
Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén.
Campus Las Lagunillas S/N. 23071 Jaén.
Correo electrónico: adelgado@ujaen.es

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)⁴.

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 primam*⁴. 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)⁴.

Existen diversas sustancias, denominadas globalmente como factores de crecimiento, que tienen un papel muy importante en la consolidación de las fracturas porque estimulan e inducen 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 fundamentales⁵ 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 las divide en mitógenos (mayor influencia sobre la proliferación celular) y morfógenos (mayor influencia en la diferenciación celular).

En este apartado estudiaremos los fármacos que son usados a veces durante la consolidación de fracturas, factores nutricionales y hábitos tóxicos que se ha comprobado que influyen en la consolidación (tabla 1).

FÁRMACOS

Los fármacos que con más frecuencia se usan, o se ha valorado su uso durante la consolidación de fracturas, y que han sido estudiados hasta el momento son por orden de frecuencia:

Antiinflamatorios

Prostaglandinas

Se sabe que la prostaglandina E2 puede estimular la formación ósea, así como que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede retardar la consolidación de fracturas¹. Actualmente están en estudio diversos preparados de prostaglandinas para acelerar la consolidación¹. Cuando las prostaglandinas se liberan de tejidos traumatizados aumentan la cantidad intracelular de cAMP y se estimula la producción de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Además, se ha demostrado que las prostaglandinas aumentan la síntesis de colágeno en estudios *in vitro*³.

Tabla 1. Factores derivados del tratamiento vía sistémica, que son modificables y se conoce que alteran la consolidación de las fracturas

Retardan la consolidación	Aceleran la consolidación
Factores nutricionales	
Deficiencias nutricionales:	Suplementos nutricionales:
proteínas	25-OH-vitamina D
minerales	Zinc
Calcio	Vitamina C
Vitaminas C, D, K	
Fármacos	
AINE ^b	PTH vía sistémica
Indometacina	Prostaglandinas ^a
Ketorolaco	Estatinas
Ibuprofeno	
Diclofenaco	
Anticoagulantes:	
Anticoagulantes orales	
Heparinas de bajo peso molecular	
Antibióticos:	
Ciprofloxacino, Levofloxacino	
Antimitóticos	
Calcitonina a altas dosis	
Hábitos tóxicos	
Tabaco	
Alcoholismo crónico	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; PTH: parathormona.

^aEn estudio.

^bRetrasan la consolidación sólo si se administran los primeros días postfractura.

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 misma, aunque algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden producir este efecto en mayor cuantía que otros. Numerosas investigaciones recientes han demostrado que provocan un retardo en la consolidación de la fractura⁶⁻¹² cuando se administran precozmente tras la producción de ésta (el período de más dolor). Aunque no totalmente elucidado, parece ser que el retraso en la consolidación se produciría fundamentalmente debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (enzima ciclooxigenasa [COX]), con lo que se cree que disminuiría la respuesta inflamatoria normal que ocurre tras la producción de la fractura⁹. Este período inflamatorio inicial es necesario durante el proceso de consolidación para comenzar la reparación ósea. Por ello, en un estudio en el que se administró ibuprofeno a partir de los tres días postfractura no se demostró una alteración en la consolidación¹³. El efecto perjudicial de los AINE en la consolidación ha sido demostrado experimentalmente con indometacina^{6,7,9}, ketorolaco^{10,12}, ibuprofeno⁸, y diclofenaco⁸. Nuestro grupo ha comprobado que este efecto nocivo de los AINE es menor con metamizol que con ketorolaco¹², y esto parece debido a que metamizol tiene fundamentalmente su acción a nivel central y no periférica.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 (isoforma de la COX, inducible) se han estudiado ampliamente de forma experimental en animales, y aunque existen artículos que indican un retardo en la consolidación¹⁴ y otros que no¹⁵, el consenso actual es que, en animales, el efecto es similar al de los AINE convencionales (inhibidores no selectivos)¹¹.

La relevancia clínica en humanos de estos hallazgos en animales es aún motivo de polémica¹¹. Existen algunos estudios clínicos retrospectivos en los que se ha demostrado un aumento en la tasa de no uniones en pacientes tratados con AINE durante la consolidación^{8,16,17}, aunque estos estudios tienen algunas limitaciones metodológicas que restringen su extrapolación directa. También hay que tener en cuenta si su utilidad clínica supera las posibles desventajas que presentan. Por todo ello, la recomendación actual es evitar usar los AINE o usarlos con prudencia tras la consolidación de la fractura, sobre todo durante los primeros días.

Analgésicos

Existen muy pocos estudios sobre el efecto de los analgésicos (no AINE) en la consolidación. Se sabe que el dolor que produce la fractura afecta a la carga de peso y esto influye en la consolidación¹².

Nuestro grupo ha realizado un estudio experimental en ratas comparando el efecto del ketorolaco (un AINE), metamizol (AINE de acción central), tramadol y morfina (opioides) suministrados a dosis equianalgésicas durante los primeros 15 días tras la consolidación de la fractura. Los datos demuestran que el ketorolaco (un AINE) es capaz de retrasar la consolidación, mientras que los demás no la alteran¹². El paracetamol (inhibidor a nivel central de la COX-3) tampoco afecta a la consolidación en estudios experimentales¹⁸.

Por todo esto, en pacientes con fracturas se podría recomendar el uso de analgésicos no AINE, tales como el paracetamol, metamizol u opioides, aunque todavía no haya datos clínicos que aseguren su eficacia en la consolidación.

Anticoagulantes

Anticoagulantes orales

Parece ser que la consolidación se retarda un poco en pacientes tratados con anticoagulantes orales (antivitamina K)^{19,20}, pero los callos formados en estudios experimentales son similares²¹. Probablemente el retardo en la consolidación sea producido por un retraso en la organización del hematoma en fases precoces por el efecto anticoagulante.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular también retardan la consolidación. En un estudio realizado en conejos²² se de-

mostró un retardo de consolidación en los 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 células²².

Parece ser que el mayor efecto nocivo de los anticoagulantes se produciría 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.

Antibióticos

Están muy poco estudiados. Tan sólo hay datos sobre las quinolonas: en dos estudios experimentales recientes el ciprofloxacino²³ y el levofloxacino²⁴ produjeron un retraso de la consolidación. Se ha demostrado que el ciprofloxacino es perjudicial para el crecimiento del cartílago, por lo que no se usa en niños (retarda el crecimiento por alteración del cartílago de la fisis), altera la maduración y desarrollo de los condrocitos y también es citotóxico para ellos²³, lo que parece ser la causa de su efecto en la consolidación, impidiendo la formación del molde cartilaginoso durante ésta¹¹. El ciprofloxacino actúa inhibiendo la ADN-girasa bacteriana, implicada en el control del ADN bacteriano. Una hipótesis para su acción en el ser humano es que exista una en-zima similar, aún no descubierta, que mantenga el ADN mitocondrial, que se ha observado que es sensible al ciprofloxacino²³. Las dosis a las que el ciprofloxacino es condrotóxico son las habitualmente usadas 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 ADN-girasa (quinolonas) en pacientes con fracturas.

Antimitóticos

Son sustancias que inhiben la proliferación celular, por lo que retardan la consolidación de fracturas^{11,25}.

Anticonvulsivantes¹⁹

Parece ser que podrían tener algún efecto beneficioso, pero los estudios existentes son antiguos y variables.

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 pa-

rece alterar el proceso de consolidación en estudios en animales a dosis terapéuticas^{26,27}.

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 consolidación²⁸. 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 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 tratados²⁹, o algo menos resistentes³⁰. Clínicamente no parecen tener efecto, aunque se han descrito algunos casos de fracturas espontáneas tras el uso a largo plazo de difosfonatos³¹, que además consolidaron de forma retrasada. Por el momento no hay datos clínicos en humanos que recomienden o contraindiquen su uso durante la consolidación ósea, pero en todo caso podría ser prudente 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 postmenopáusica³². 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 fracturas³². Además, se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos en el callo de fractura³³. Sin embargo, hasta la fecha no hay nada publicado respecto a su posible efecto sobre la consolidación de fracturas.

Parathormona

Se ha demostrado que el uso de forma intermitente (dosis diarias mediante inyección) de parathormona (PTH) tiene un efecto anabólico sobre el hueso no fracturado, por lo que ha empezado a usarse como tratamiento de la osteoporosis³⁴. Están disponibles varios estudios en ratas que demuestran un claro efecto acelerador de la consolidación^{35,36}. Aún no existen estudios clínicos en el hombre, pero las perspectivas son muy esperanzadoras.

Estatinas

Son fármacos hipolipemiantes inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima alfa usados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Recientemente se ha indi-

cado que también tienen efecto sobre el hueso^{37,38}, 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%³⁸, 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 1-4 meses³⁷. Esta reducción del riesgo de fracturas no está mediada por un aumento de la masa ósea³⁸. Este efecto sólo se ha encontrado con las estatinas (simvastatina, lovastatina), y no con otros hipolipemiantes (fibratos)³⁷.

Respecto a la consolidación de las fracturas se ha realizado recientemente un estudio experimental en ratones³⁹ que demuestra una aceleración significativa de la misma con el uso de simvastatina tras la producción de la fractura. Aún no existen datos en humanos, por lo que es pronto para recomendar su uso.

FACTORES NUTRICIONALES

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 el 60% de la población^{40,41}, según los criterios de malnutrición empleados. Por ello, es importante proporcionar una dieta adecuada a los pacientes durante la recuperación de una fractura.

Proteínas

Se ha demostrado en ratas que una disminución del aporte de proteínas retarda la consolidación^{3,42} pero uno excesivo no la acelera más allá de lo normal⁴³. No se conocen exactamente los mecanismos por los que la falta de aporte de proteínas retarda la consolidación³. 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 crónica³. Es posible que, como la proliferación y actividad celular están afectadas, disminuya la expresión de algún factor de crecimiento. Se han encontrado niveles bajos de IGF-I en pacientes con anorexia nerviosa y retardos del crecimiento³. Además, bajos niveles de IGF-I se han asociado a niveles bajos de albúmina y transferrina en sangre³. Todo ello hace pensar que una disminución en la producción de IGF-I pueda desempeñar un papel en este proceso. Todo esto indica la necesidad de una dieta adecuada de proteínas durante el proceso de consolidación.

Los minerales

Los minerales también son necesarios durante el proceso de consolidación^{3,42}. El zinc es uno de los elementos a los

que se le ha prestado más atención en los últimos años. Este mineral es un cofactor y estabilizador esencial para el buen funcionamiento de muchas enzimas, y es el oligoelemento más abundante en el hueso⁴⁴. Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de fracturas en pacientes que ingieren poco zinc⁴⁵. Se han realizado estudios experimentales en ratas en los que se conseguiría una aceleración de la consolidación de las fracturas mediante la adición de suplementos de zinc a la dieta durante el proceso de consolidación⁴⁶. En la dieta, el zinc se encuentra asociado a las proteínas, lo que corrobora la necesidad de una adecuada ingesta de proteínas durante la consolidación. Por otro lado, el cobre es otro mineral que experimentalmente se ha demostrado eficaz a la hora de mejorar la consolidación de fracturas. No obstante, los estudios son más escasos que para el zinc y necesita más investigaciones en el futuro.

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^{3,42,47}. En España se ha encontrado un déficit de vitamina D en ancianos con fracturas respecto a los que no las tienen⁴⁸. Por ello, sería útil asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D durante la consolidación. Además, nuestro grupo de trabajo ha comprobado que hay una aceleración del proceso de consolidación en ratas ancianas tratadas con suplementos de 25-OH-vitamina D⁴⁹⁻⁵¹. En ancianos se podría comenzar un tratamiento a base de suplementos de 25-OH-vitamina D inmediatamente después la fractura, tanto para mejorar la consolidación como para prevenir futuras fracturas⁵². Sin embargo, hasta el momento no hay estudios clínicos que confirmen este dato en humanos.

Vitamina C

La vitamina C es necesaria para la síntesis de colágeno y constituyente esencial del hueso³. Una disminución importante de la cantidad de vitamina C (escorbuto) retarda la formación de colágeno y consecuentemente la consolidación^{3,53,54}. En ancianos se ha demostrado una deficiencia subclínica de vitamina C en muchos estudios⁵⁵⁻⁵⁸. Quizás parte del problema del retardo en la consolidación de fracturas en ancianos sea debido a este déficit subclínico, puesto que también retarda la consolidación⁵⁹. 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^{60,61} en ratas en el que se ha indicado una aceleración de ésta cuando se administraban suplementos de vitamina C, y nuestro grupo ha conseguido reproducir estos resultados⁵⁹. Para este estudio⁵⁹ usamos 80 ratas ODS (*Osteogenic Disorder Shionogy*), animal que posee un déficit con-

génito de una enzima que le impide sintetizar su propia vitamina C, igual que en el hombre. Se dividieron inicialmente en dos grupos, unas con deficiencia subclínica y otras sin ella. Tras un período de tiempo se les realizó una fractura bilateral y, a continuación, cada grupo a su vez fue nuevamente dividido en otros dos, uno que seguía con la misma dosis y otro con dosis suplementada. Transcurrido un tiempo se sacrificaron y se les extrajo los fémures, sometiendo los derechos a una prueba mecánica de torsión a baja energía y los izquierdos a una prueba histológica. Se constató que las ratas con déficit subclínico tenían una resistencia mecánica más baja que las que tuvieron una dosis control y una gradación histológica también más baja. Por otro lado, aquellas que después de la fractura habían sido alimentadas con dosis suplementadas de vitamina C tenían una resistencia mecánica a la torsión, a baja energía, mayor que las usadas de control.

La vitamina K

Esta vitamina 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 que se necesita para que la consolidación pueda producirse, 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 fractura⁶², probablemente por consumo de esta vitamina durante la coagulación del hematoma. Parece ser que la consolidación se retarda un poco en pacientes tratados con anticoagulantes orales (antivitamina K)¹⁹, pero los callos formados en estudios experimentales al final de la consolidación tienen una resistencia mecánica similar²⁰. Probablemente el retardo en la consolidación en fases precoces sea debido a un retraso en la organización del hematoma por el efecto anticoagulante. Por otro lado, parece que los niveles de vitamina K deben ser mayores en los ancianos para carboxilar la osteocalcina⁶³, por lo que para que no existan repercusiones óseas sería aconsejable aumentar la ingesta de dicho elemento en estas edades.

HÁBITOS TÓXICOS

Está ampliamente demostrado que el tabaco retarda la consolidación de fracturas¹⁸. El riesgo de pseudoartrosis es hasta 16 veces mayor para fumadores⁶⁴. Este efecto podría ser debido a la vasoconstricción y agregación plaquetaria provocada por la nicotina, el efecto hipoxemiante del monóxido de carbono, y la inhibición del metabolismo oxidativo a nivel celular por el cianuro de hidrógeno (*hydrogen cyanide*). Se ha observado también una alteración de la función osteoblástica en fumadores⁶⁴. Además, la densidad mineral ósea del hueso sano disminuye en este grupo de población³

Tabla 2. Agentes sistémicos modificables a los que se debe prestar especial atención durante la consolidación de las fracturas, por orden de importancia

- 1 Evitar utilizar los AINE (o usarlos con prudencia) los primeros días
- 2 Aporte nutricional adecuado: sobre todo de proteínas
- 3 Recomendar dejar de fumar
- 4 Suspender el uso de fármacos para la osteoporosis durante la consolidación
- 5 Procurar evitar el uso de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), si existen otras alternativas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

y la eficacia de la incorporación de injertos de matriz ósea desmineralizada también es más reducida en fumadores que en los que no lo son⁶⁵. Por ello, se debe recomendar dejar de fumar durante la consolidación de una fractura.

La ingesta crónica de alcohol también retarda la consolidación¹⁸. Se ha demostrado una alteración en la consolidación en estudios experimentales^{66,67} que parece deberse a la alteración en la función osteoblástica⁶⁸ observada en alcohólicos crónicos. Este efecto se revertiría con IL-1 y antagonistas del TNF⁶⁹. Es necesario reducir la ingesta de alcohol y mejorar la nutrición de estos pacientes durante la consolidación.

En resumen, los agentes sistémicos modificables, a los que se debería prestar especial atención durante la consolidación de las fracturas se exponen en la tabla 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Einhorn TA. Enhancement of fracture healing by molecular of Physical means: an Overview. En: Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM, editores. Bone formation and repair. Rosemont: Ed. AAOS; 1994. p. 223-38.
2. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL. Bone and joint healing. En: Buchholz RW, Heckman JD, editores. Rockwood and Green's Fractures in adults. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 245-71.
3. Day SM, Ostrum RF, Chao EYS, Rubin CT, Aro HT, Einhorn TA. Bone injury, regeneration and repair. En: Buckwalter JA; Einhorn TA; Simon SR, editores. Orthopaedic Basic Science. 2nd ed. Rosemont: Ed AAOS; 2000. p. 372-99.
4. Schenk RK, Hunziker EB. Histologic and ultrastructural features of fracture healing. En: Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM, editores. Bone formation and repair. Rosemont: Ed. AAOS; 1994. p. 117-46.
5. Munuera L, Cordero J. Ingeniería tisular ósea. En: Cursos de actualización SECOT. Madrid: Ed. SECOT; 2001. p. 65-79.
6. Høgevoid 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.
7. Keller J. Effects of indomethacin and local prostaglandin E2 on fracture healing in rabbits. Dan Med Bull. 1996;43:317-29.
8. Giannoudis PV, McDonald DA, Matthews 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. 2000;82-B:655-8.
9. Dimar JR, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. Spine. 1996;21:1870-6.
10. 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. 1999;24:2188-93.
11. Aspenberg P. Drugs and fracture repair. Acta Orthop. 2005; 76:741-8.
12. Vega Jimena MV. Analgésicos y consolidación de fracturas [tesis doctoral]. Jaén: Universidad de Jaén; 2003.
13. 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. 1991;9:383-90.
14. Endo K, Sairyo K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Ogawa T, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor delays fracture healing in rats. Acta Orthop. 2005;76:470-4.
15. Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svarg B, et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Orthop Res. 2003;21:670-5.
16. Wheeler P, Batt ME. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. Br J Sports Med. 2005;39:65-9.
17. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone non-union. J Bone Joint Surg Br. 2003;85-B:700-5.
18. Bergenstock M, Min W, Simon AM, Sabatino C, O'Connor JP. A comparison between the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats. J Orthop Trauma. 2005;19:717-23.
19. Schemitsch EH, Bhandari M. Bone healing and grafting. En: Koval KJ, editor. Orthopaedic Knowledge Update 7. Rosemont: Ed. AAOS; 2002. p. 19-30.
20. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J. Effects on fracture healing of an antagonist of the vitamin K cycle. Calcif Tissue Int. 1984;36:233-8.
21. Einhorn TA, Gundberg CM, Devlin VJ, Warman J. Fracture healing and osteocalcin metabolism in vitamin K deficiency. Clin Orthop. 1988;237:219-25.
22. Street JT, McGrath M, O'Regan K, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. Clin Orthop. 2000;381: 278-89.
23. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. J Bone Joint Surg. 2000;82-A:161-73.
24. Perry AC, Prpa B, Rouse M, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. Clin Orthop. 2003;95:100.
25. Hazan EJ, Hornicek FJ, Tomford W, Gebhardt MC, Mankin HJ. The effect of adjuvant chemotherapy on osteoarticular allografts. Clin Orthop. 2001;385:176-81.
26. Paavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE, Lalla M, Penttinen R. Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats. J Orthop Res. 1989;7:100-6.
27. Lindgren JU, Narechania RG, McBeath AA, Lange TA, DeLuca HF. Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats. Clin Orthop. 1981;160: 304-8.
28. Ekeland A, Gautvik KM, Underdal T. Calcitonin producing tumour. Effects on fracture repair and normal bone in rats. Acta Orthop Scand. 1983;54:760-7.

29. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996;14:74-9.
30. Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001;16:429-36.
31. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maaluf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90:1294-301.
32. Rosier RN; Bukata SV. Bone metabolism and metabolic bone diseases. In: Koval KJ, editor. *Orthopaedic Knowledge Update 7.* Rosemont: Ed. AAOS, 2002. p. 19-30.
33. Monaghan BA, Kaplan FS, Lyttle CR, Fallon MD, Boden SD, Haddad JG. Estrogen receptors in fracture healing. *Clin Orthop.* 1992;280:277-80.
34. Skripitz R, Aspenberg P. Parathyroid hormone – a drug for orthopaedic surgery? *Acta Orthop Scand.* 2004;75:654-62.
35. Alkhjary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(A):731-41.
36. Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, Oxlund H. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:304-7.
37. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA.* 2000;283:3205-10.
38. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2002;162:537-40.
39. Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res.* 2002;17: 2004-8.
40. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg.* 1982;64-A:1263-72.
41. Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma.* 1999;13:164-9.
42. 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.* 1986;68(A):1389-95.
43. Yamaguchi M, Igarashi A, Misawa H, Tsurusaki Y. Enhancement of albumin expression in bone tissues with healing rat fractures. *J Cell Biochem.* 2003;89:356-63.
44. Rossi L, Migliaccio S, Corsi A, Marzia M, Bianco P, Teti A, et al. Reduced growth and skeletal changes in Zinc-deficient growing rats are due to impaired growth plate activity and inanition. *J Nutr.* 2001;131:1142-6.
45. Elmstahl S, Gullberg B, Janson L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intake of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int.* 1998;8:333-40.
46. Igarashi A, Yamaguchi M. Increase in bone growth factors with healing rat fractures: the enhancing effect of zinc. *Int J Mol Med.* 2001;8:433-8.
47. Namkung-matthai H, Apleyard R, Jansen J, Hao Lin J, Mastricht S, Swain M, et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone.* 2001;28:80-6.
48. Martínez ME, del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García Cimbrelo E, et al. Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc).* 1996;106:41-4.
49. Delgado-Martínez AD, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res.* 1998;16: 650-3.
50. Ömeroglu H, Ates 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.* 1997;116:271-5.
51. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Watjen I, Bliddal H, Daneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:183-8.
52. Delgado Martínez, AD. Influencia de la vitamina D en la consolidación de fracturas en ratas ancianas. Jaén: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Jaén; 2001.
53. Sugimoto M, Hirota S, Sato M, Kawahata H, Tsukamoto I, Yasui N, et al. Impaired expression of noncollagenous bone matrix protein mRNAs during fracture healing in ascorbic acid-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1998;13:271-8.
54. Michelson J, Cohen A. Incidence and treatment of fractures in Thalassemia. *J Orthop Trauma.* 1988;2:29-32.
55. Ness AR, Cappuccio FP, Atkinson RW. Plasma vitamin C in men and women from different ethnic backgrounds living in England. *Int J Epidemiol.* 1999;28:450-5.
56. Schmuck A, Ravel A, Coudray C, Alary J, Franco A, Roussel AM. Antioxidant vitamins in hospitalized elderly patients: analysed dietary intakes and biochemical status. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:473-8.
57. de Carvalho MJ, Guillard JC, Moreau D, Boggio V, Fuchs F. Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France). *Ann Nutr Metab.* 1996;40:24-5117.
58. 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.* 1995;49:665-74.
59. Alcántara Martos T. Efecto de la vitamina C en la consolidación de fracturas en ratas ODS viejas [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.
60. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kinik H, Arikan M, Erdemli B. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001;121: 426-8.
61. Sarisözen B, Durak K, Dinçer G. The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats. *J Int Med Res.* 2002;30: 309-13.
62. 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.* 1988;70(B):663-4.
63. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:380-6.
64. Porter SE, Hanley EN Jr. The musculoskeletal effects of smoking. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001;9:9-17.
65. Ziran B, Cheung S, Smith W, Westerheide K. Comparative efficacy of 2 different demineralized bone matrix allografts in treating long-bone nonunions in heavy tobacco smokers. *Am J Orthop.* 2005;34:329-32.
66. Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED, Mollner TJ, McVicker DL, Lybarger DL, et al. Chronic ethanol consumption re-

sults in deficient bone repair in rats. Alcohol Alcohol. 2002; 37: 13-20.

67. Elmali N, Ertem K, Ozen S, Inan M, Baysal T, Guner G, et al. Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26:509-13.
68. Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. Alcohol Clin Exp Res. 2005;29:2077-90.
69. Perrien DS, Wahl EC, Hogue WR, Feige U, Aronson J, Ronis MJ, et al. IL-1 and TNF antagonists prevent inhibition of fracture healing by ethanol in rats. Toxicol Sci. 2004;82: 656-60.

Conflicto de intereses. Los autores no han recibido ayuda económica para la realización de este trabajo. Tampoco han firmado ningún acuerdo por el que vayan a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial por la realización de este trabajo. Por otra parte ninguna entidad ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estén afiliados.