

11245

46
2es



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Traumatología y Ortopedia
MAGDALENA DE LAS SALINAS

FACTORES COADYUVANTES EN EL
TRATAMIENTO DE LA SEUDOARTROSIS

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el Título de Especialista en
ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA
p r e s e n t a
DRA. BERTA MONTIEL MONTES



Asesor: Dr. Fernando Ruiz Martínez

I.M.S.S

México, D.F.

1998

264/22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

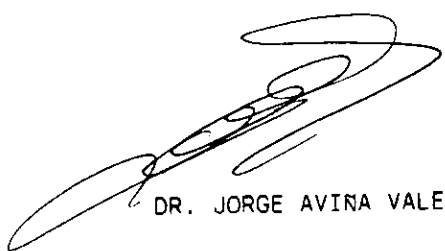
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

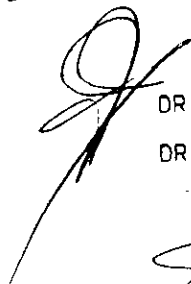
FACTORES COADYUVANTES
EN EL TRATAMIENTO DE
LA SEUDOARTROSIS

FACTORES COADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DE SEUDOARTROSIS

PROFESOR TITULAR


DR. JORGE AVINA VALENCIA

PROFESORES ADJUNTOS
Y
JEFE DE DIVISION


DR. JUAN OLVERA BARAJAS

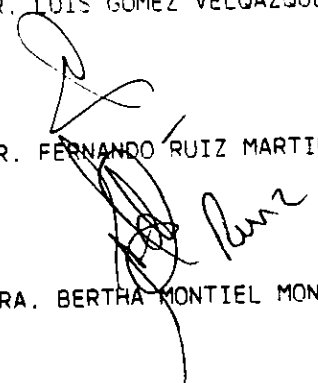
DR. ENRIQUE ESPINOZA
URRUTIA 

JEFES DE ENSEÑANZA
E
INVESTIGACION


DRA. MARIA GUADALUPE
GARFIAS GARNICA

DR. LUIS GOMEZ VELGAZQUES

ASESOR DE TESIS


DR. FERNANDO RUIZ MARTINEZ

PRESENTA

DRA. BERTHA MONTIEL MONTES



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros: Formadores de ortopedistas
y traumatólogos.

A mis padres: Por su respaldo incondicional
sin el cual hubiera sido im-
posible alcanzar la meta tra-
zada.

A mis hermanos: Por el constante estímulo
que siempre me han brindado.

"Cuanto mejor es atreverse a hacer cosas grandes, ganar victorias gloriosas, aunque estén salpicadas de fracasos, que quedarse con los espíritus apocados, que ni se divierten mucho ni sufren demasiado, porque viven en la gran penumbra que no reconocen ni la victoria ni la derrota."

Theodore Roosevelt.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y METODOS	5
BIOLOGIA DE LA CONSOLIDACION OSEA	6
EFFECTOS DE LEVODOPA EN LA SEUDOARTROSIS	18
USOS DE LA ESTIMULACION ELECTRICA	23
LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA SEUDOARTROSIS	32
DISCUSION	39
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAFIA	43

I N T R O D U C C I O N

El retardo de la consolidación y la pseudoartrosis, representan las complicaciones mas frecuentes en las que se ve afectado el proceso normal de consolidación ósea, principalmente en las fracturas expuestas y cerradas, así como también se pueden presentar en artrodesis, osteotomias y en la aplicación de injertos óseos.

Debido a que la frecuencia de las fracturas expuestas se incrementa día con día y asimismo las infecciones, aumentan las complicaciones mencionadas, ocasionando un problema de salud publica, ya que los individuos mas afectados se encuentran en la edad mas productiva de la vida, repercutiendo en su integración a la población económicamente activa.

La trascendencia de esta situación es muy importante, ya que ocasiona días perdidos, incapacidades prolongadas y en ocasiones invalidez. Debe incrementarse la educación para la salud, enfocada a prevenir accidentes de transito y de trabajo que son la causa principal de estas lesiones. Se debe iniciar el tratamiento, lo mas pronto posible con el fin de evitar la infección, el retardo de consolidación y la pseudoartrosis.

Sin embargo, una vez que se tiene la complicación, representa un verdadero problema tanto para el paciente como para el cirujano, y a pesar del uso de la compresión, enclavado intramedular, y la aplicación de injerto óseo, los resultados no son satisfactorios. En esta revisión se mencionara la biología de la consolidación ósea y los métodos no quirúrgicos en el tratamiento de la pseudoartrosis como adyuvantes más que como alternativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reparación ósea y los factores que afectan el curso de la misma, constituyen una de las condiciones mas revelantes en el tratamiento de las fracturas. El continuo incremento de los accidentes automovilístico y las lesiones traumáticas elevan la frecuencia de las fracturas, que a la vez traen como consecuencia un aumento en la pseudoartrosis. Esta situación hace que el problema se aborde desde otros puntos de vista. Tomando en cuenta que el hueso es un tejido vivo con un metabolismo muy particular, se han realizado investigaciones concernientes no solo a la curación de las fracturas, sino también a la osteoporosis, indertos óseos, factores antígenos y proteína morfogenética, lo cual ha aclarado algunas ideas y motivo por el cual se hace esta investigación bibliográfica.

OBJETIVOS

1. Mencionar los progresos que ha habido en la investigación de la consolidación ósea.
2. Mencionar métodos de tratamiento coadyuvantes en el retardo de consolidación y la pseudoartrosis.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó revisión bibliográfica de material disponible acerca de temas relacionados con la consolidación ósea y tratamientos coadyuvantes en la pseudoartrosis tales como estimulación eléctrica, medicamentos como levodopa, proteína morfogenética y otros factores de crecimiento óseo.

BIOLOGIA DE LA CONSOLIDACION OSEA

Antes de 1960, los patólogos conocían ya, las bases histológicas y la secuencia de las etapas de la consolidación ósea (24). Algunos expertos, consideraban a los osteoblastos como el elemento principal que intervenía en la curación ósea, en situaciones normales o bien cuando había problemas, tales como un tratamiento inadecuado, infección local, afección de drogas, una combinación de estos, o bien algún factor desconocido. (24, 43, 67).

A partir de 1975, los conocimientos acerca de la biología de la consolidación, han presentado algunos cambios. Los estudios experimentales han reflejado un gran interés en cuanto a la respuesta que pueden tener los osteoblastos ante ciertas hormonas, drogas, iones minerales, enfermedades sistémicas, la nutrición y otros factores (24), concluyendo que se requieren de más elementos para la curación de la fractura además de los osteoblastos.

Al parecer hay agentes locales y sistémicos que inician y controlan subsecuentemente la consolidación ósea a través de mecanismos mediadores que existen alrededor de los osteoblastos y los osteoclastos, dichos mecanismos determinan la formación

de nuevos osteoblastos, osteoclastos, condroblastos y fibroblastos. (24).

El proceso de consolidación incluye las siguientes etapas:

1. La fractura misma y la formación del hematoma
2. Formación del tejido de granulación
3. Formación del callo óseo
4. Modelación ósea
5. Remodelación ósea

LA FRACTURA. El hueso a diferencia de otros tejidos, no solo por su estructura, sino también por su extraordinaria capacidad de crecimiento, remodelación interna continua. Al ocurrir la fractura, se lesiona la médula ósea, el periostio, el endostio, y los tejidos blandos adyacentes, lo cual puede comprometer la vitalidad del hueso, como resultado, algunas células mueren mientras otras solo son perturbadas. Al ocurrir la lesión, se requiere de dos condiciones para iniciar la curación normal. Primera, al ser perturbadas algunas de las células locales, se sensibilizan para poder responder en forma adecuada al estímulo de los mensajeros locales y sistémicos. Segunda, la liberación local de los mensajeros lábiles bioquímica y biofísicamente que ayudan a regular la respuesta celular. Parece ser que hay cientos de factores de crecimiento que inducen la diferenciación celular y controlan la proliferación celular. la proteína morfogenética ósea induce la

diferenciación de celular mesenquimatosas en celular osteoprogenitoras. Los factores de crecimiento derivados son secretados por las células osteoprogenitoras y estimulan la síntesis de DNA. (61, 62).

Cada etapa de la consolidación depende de la diferenciación celular y de la capacidad para la formación de nuevos capilares y de tejido conectivo local, así como de matriz ósea y cartilaginosa. la parte esencial de la primera etapa biológica termina en la primera semana posterior a la lesión. Sin embargo, el clínico necesita esperar 4 semanas para que pueda evidenciar si hubo alteraciones.

LESION

Sensibilización + Estimulo

Respuesta celular inicial ----- 7 días.

FORMACION DEL TEJIDO DE GRANULACION. Las células precursoras que son estimuladas por los mediadores locales, producen nuevas células que diferenciadas y organizadas producen vasos nuevos, fibroblastos, células de soporte y materia intercelular. En forma colectiva, se forma un tejido blando de granulación localizado en el espacio entre los fragmentos de la fractura, entre el injerto y el hueso

receptor, o bien entre los fragmentos de una osteotomía para una artrodesis. Esta etapa dura alrededor de 2 semanas, algunos osteoclastos aparecen en esta etapa y erosionan alguna porción de la superficie de fractura. El tejido de granulación es considerado como un mecanismo mediador que conduce a la siguiente etapa. (43, 24, 25)

FORMACION DEL CALLO OSEO. En la etapa de granulación, la proliferación, diferenciación y organización celular, origina la formación de condroblastos y osteoblastos, favorece la síntesis de matriz orgánica de cartílago y de hueso. una semana mas tarde o posteriormente hay síntesis de matriz orgánica para iniciar la mineralización, la cual termina unas semanas después, con la formación de callo de la fractura, que se puede observar mediante radiografías, debido al contenido de calcio del mismo. (5, 21, 49).

En el humano, la formación y mineralización del callo, posterior a la lesión requiere alrededor de 4-16 semanas. La formación del callo, ocurre mas lentamente en el adulto y en el hueso compacto que en el niño y en el hueso esponjoso. La arquitectura de las trabéculas del tejido óseo en el callo, refleja la orientación de los nuevos capilares formados antes que las trabéculas y que después se encargan de la nutrición (24, 25).

Tejido de granulación

Formación de osteoide

Mineralización -----1-4 meses.

MODELACION OSEA. Cuando se termina la formación del callo, inicia la resorción ósea y la modelación a nivel de la superficie endóstica y perióstica. Esta reconstrucción se alcanza en forma completa en los niños y en los jóvenes, pero no en los adultos. Este proceso requiere de uno o más años y funciona en concurrencia con el proceso de remodelado. (15, 17).

El mayor estímulo para la modelación posterior a la fractura tanto en hueso compacto como en el esponjoso, probablemente provenga de los esfuerzos mecánicos locales, ocasionados por las fuerzas musculares, una vez que se reanuda la actividad física, después de que el callo ha madurado. Existe un fenómeno acelerador regional, que fue descrito como entidad funcional en 1983. Conocido desde antes por los histomorfometristas, sin embargo poco clínico sabían de la existencia del mismo. (21, 23, 24, 48).

De alguna manera, la lesión inicia este proceso regional normal, esta aceleración es el fenómeno acelerador regional, el cual no provee de un nuevo proceso, pero sí incrementa la rapidez de las otras etapas de curación de la fractura. Puesto que este fenómeno ocurre después de la fractura, la

artrodesis, la osteotomía o en la aplicación de injerto óseo. Solo se puede observar su existencia en pocos casos y en los cuales puede no ocurrir. Los clínicos consideran que los hallazgos radiográficos de los efectos de la densidad ósea son solo debidos a la osteoporosis por desuso. (15, 60).

LA ETAPA DE REMODELADO OSEA. El mecanismo de remodelado 4 partes: 1) El cartilago mineralizado es reemplazado por hueso esponjoso. 2) Reemplazo a nuevos paquetes de hueso lamelar. 3). formación de osteomas en el hueso compacto. Reabsorción de las trabeculas y restauración de la cavidad medular. (48).

La unidad básica de remodelado multicelular, es un mediador que posee algunas especies celulares, material intercelular y capilares bien organizados. Al parecer primero se producen los osteoclastos que actuan o remueven la matriz ósea preexistente para producir osteoblastos y formar hueso nuevo mediante la activación de una secuencia de activación - resorción-formación. El reemplazo del callo por hueso lamelar competente funcionalmente, se lleva aproximadamente de 1-4 anos. (24, 25).

La formación del tejido de granulación, del callo y de la modelacion y remodelado requiere de una activación de las células precursoras locales. La activación consiste en la sensibilización y estímulo efectivo para producir una respuesta

adecuada. Esta activación hace que las células precursoras produzcan nuevas células algunas de las cuales se diferenciarán en vasos sanguíneos, células de soporte, fibroblastos, condroblastos, osteoclastos y osteoblastos. Los osteoblastos finalmente producen e inician la mineralización de la matriz orgánica para formar nuevo hueso y cartilago. Los osteoclastos, son esenciales para el reemplazo del callo por hueso lamelar. (24, 62).

Los problemas de la consolidación ósea se pueden dividir en:

1. Fallas técnicas
2. Fallas biológicas
3. Combinación de las 2

Fallas técnicas. En esta situación, los procesos biológicos se encuentran con un potencial normal, pero hay problemas con el tratamiento como infección, reducción deficiente, distracción, movimientos repetidos entre los fragmentos de la fractura y disminución del aporte sanguíneo local debido a alguna lesión durante el procedimiento quirúrgico. Dichos problemas son la causa del 70-80% de los retardos de consolidación y de las pseudoartrosis. (25).

Fallas biológicas. cuando hay una alteración biológica, se retarda o no se lleva a cabo la consolidación de la fractura a

pesar de un tratamiento adecuado. Estos problemas ocurren con mayor frecuencia en el hueso cortical que en el esponjoso. Falla en la formación del callo, cuando el callo aparece en cantidad inadecuada o cuando no abarca la longitud de la fractura, lo mas probable es que no estén funcionando en forma adecuada los mecanismos mediadores y que la sensibilización inicial este disminuida y por lo tanto, la estimulación, proliferación, diferenciación y formación del callo. En ocasiones no hay mineralización de la matriz ósea o condal, también formación de tejidos fibroso en abundante cantidad entre los espacios de la fractura. Fenómenos acelerador regional inadecuado, una alteración de este fenómeno se manifiesta como una formación de callo muy lenta así como el reemplazo del mismo por hueso lamelar. (59, 67).

Alteraciones en la diferenciación. Si el tejido sensibilizado inicuaente ocurre en forma adecuada, pero produce fibroblastos o lipoblastos en lugar de condroblastos y osteoblastos, llenando el espacio de la fractura con tejido fibroso y grasa en lugar de callo óseo. Esta falla es rara y contribuye en aproximadamente el 10% de todos los retardos de consolidación y pseudoartrosis.

Alteración en la etapa de remodelado. Si la unidad básica de remodelado multicelular no esta funcionando en forma adecuada, puede haber un retardo del callo aparentemente normal

por hueso lamelar (2'). El callo no esta provisto de un material estructural durable a menos que sea reemplazado por el hueso lamelar. en ocasiones el callo se hace plástico y entonces se desarrollar con deformidades. Este problema es poco común sin embargo debe tomarse en cuenta. (24, 13).

Alteraciones en la etapa de modelación. Esto es lo que sucede en los pacientes con osteogénesis imperfecta en donde ocurre múltiples fracturas que dejan como resultado deformidades que persisten y que requieren de tratamientos quirúrgicos para su corrección. Estos pacientes usualmente forman callo rápidamente, se lleva a cabo el reemplazo por hueso lamelar generalmente mueren poco después del nacimiento, por las numerosas fracturas durante el nacimiento o bien en el útero. (15, 43, 60).

Las alteraciones en la etapa de la modelación pueden estar presentes en la osteomalacia o en algunos tipos de raquitismo y probablemente contribuya a los arqueamientos de la tibia y del fémures por la incapacidad para mineralizar la nueva circunferencia ósea (21, 59).

Influencias mecánicas en la modelación. El mayor estímulo para la modelación de una fractura, probablemente no prevenga de la fractura misma. Este proviene de las reacciones biológicas a las fuerzas mecánicas locales. (2, 3). La biología molecular

de los fallas biológicas en la consolidación ósea son todavía oscuras por lo que se sugieren los siguientes puntos.

1. Los conceptos de la biología ósea que se han desarrollado en las dos últimas décadas sugieren que la investigación se podría reenfocar a los osteoblastos acerca de los mecanismos mediadores que los forman.
 2. La investigación podría enfocarse en los factores locales y sistémicos que controlan a los mecanismos mediadores.
 3. Se podría enfocar a las fases tempranas y a la parte inicial de cada etapa de la curación de la fractura.
 4. Se podría enfocar a saber como afectan los agentes en cada etapa de la consolidación y después ver los efectos finales.
 5. Se podría enfocar la investigación a cada uno de los mecanismos mediadores. Después de todo, la consolidación de la fractura representa en parte el éxito de la respuesta secuencia de los mediadores, que son un desafío ante la lesión original.
- (24, 25).

EFFECTOS DE LEVODOPA EN LA SEUDOARTROSIS

Sabemos que los factores hormonales poseen una gran significancia en el proceso de reparación ósea. Desde 1947 se conocía ya la extraordinaria influencia del uso de corticoides en forma prolongada, provocando fracturas espontaneas. El profundo efecto de los corticoides en todo el organismo y principalmente su afección al tejido conjuntivo es indiscutible así como la influencia en el retardo de la consolidación. (3, 7).

En efecto de los factores hormonales también fueron investigados por Shepanek (1953) encontrando que la hormona de crecimiento expandía la línea epifisaria, promoviendo un gran crecimiento en fracturas experimentales. Fontaine y cols, en 1954 observaron que la tiroxina aceleraba la osteogénesis en fracturas experimentales. Moffat y Francis (1955) encontraron que las hormonas sexuales tenían importancia en la reparación ósea. Koskinen (1963) realizó una investigación acerca de los efectos de la hormona de crecimiento y la tirotropina en la consolidación de la fractura, de la cual se concluyo dichas hormonas poseen un efecto anabólico y que su administración Junto con un tratamiento ortopédico adecuado promovían la consolidación y disminuyendo el tiempo de la misma. (37, 56, 57).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una marcada reducción de 3 hidroxitiramina (dopamina), en el neostratum y en la sustancia negra se observó que la dopamina no era capaz de entrar al sistema nervioso central y solo sucedía al ser descarboxilada. Las observaciones iniciales de los efectos de la dopamina fueron hechas por Birkmayer y Hornykiewicz, los cuales aplicaron una infusión intravenosa de DL dopa, posteriormente Cotzias mostró que el isómero del aminoácido, administrado oralmente daba mejores resultados y con pocos efectos colaterales en comparación con los que ocasionaba la DL dopa. Desde entonces, la L dopa fue generalmente aceptada y utilizada en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. (33).

La L-dopa es un precursor en la biosíntesis de las catecolaminas y su administración oral eleva los niveles de los metabolitos de la dopamina, lo que sufre un incremento en la producción de catecolaminas. Las catecolaminas administradas parenteralmente tienen efectos marcados tales como la estimulación en la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y posteriormente, un incremento de la concentración de glucosa en la sangre. La administración de epinefrina y norepinefrina producen intolerancia a la glucosa (42, 58). Se ha demostrado que la infusión de catecolaminas en el ventrículo lateral de la rata, incrementa la liberación de

la hormona de crecimiento. Sitori y cols en 1972 realizaron un estudio en el cual valoraron los efectos metabólicos de la L dopa en pacientes con Enfermedad de Parkinson y concluyeron que después de un año de tratamiento con L dopa, se estimula la liberación de hormona de crecimiento, además de producir alteraciones en la utilización de la glucosa, asociada con hipersecreción de insulina. El sistema adrenergico, modula la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia y la hormona de crecimiento en respuesta a la hipoglucemia. La neurohormona con funciones transmisoras a nivel de los nervios y ganglios simpáticos es la norepinefrina. El precursor inmediato de la norepinefrina es la dopamina (3-hidroxitiramina) y de la dopamina es la L dopa (3,4-dihidroxifenilamina). La dopamina y la norepinefrina tienen funciones de transmisores en el sistema nervioso central. La dopamina interviene en la regulación de las secreciones de la pituitaria anterior.

Kensal y cols. en 1972 observaron que una sola dosis de L-dopa estimula la liberación de hormona de crecimiento, dicha estimulación parece estar mediada por los receptores adrenergicos, ya que al inyectar fentolamina para bloquear a los receptores adrenergicos, se inhibió la liberación de hormona de crecimiento (36).

Desde la década en que Glick y cols, describieron que con el radioinmunoensayo se podría medir los niveles de hormona de crecimiento en el plasma, se ha acumulado información concerniente a los factores que ejercen control en la secreción de la hormona. (26)

Se ha comprobado que en ayuno, cuando hay stress, al inicio del sueño, con la infusión de arginina, la alteración en la ingesta de proteínas, los cambios en los niveles de glucosa y la administración de levodopa, vasopresina y glucagon, afectan en forma aguda los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento. Si bien, la importancia fisiológica de algunos de estos cambios no está completamente clara, hay evidencia de que no todos estos efectos son mediados por mecanismos neurales.

La hormona de crecimiento es sintetizada y secretada por las células de la pituitaria anterior (somatotropas). Con métodos histoquímicos y de inmunofluorescencia, se ha mostrado que estas células son distintas de otras células que sintetizan hormonas tróficas incluyendo la prolactina. La hormona de crecimiento tiene una sola cadena de polipéptidos con un peso molecular de 21500, contiene 190 aminoácidos cuya secuencia no es bien conocida. Las acciones de la hormona de crecimiento en general, son las siguientes: antagoniza los efectos de la insulina, estimula la síntesis de aminoácidos y ocasiona la liberación de ácidos grasos de los tejidos en que

se encuentran almacenado, los niveles basales de hormona de crecimiento en el plasma de un adulto son de 1-5 ng/ml. En el recién nacido, los niveles son de 30-180 ng/dl. Estos niveles disminuyen durante las primeras dos o tres semanas después del nacimiento, para recuperar los niveles basales característico del adulto. Cuando las fracturas evolucionan hacia la pseudoartrosis, en ocasiones se han utilizado ciertas hormonas. Se ha observado que la hormona de crecimiento tiene influencia en el crecimiento esquelético, por lo tanto esto sugiere que acelera la curación de la fractura induciendo formación de osteoblastos y estimulando la osificación endocondral. Desde 1963 Koskinen, utilizo hormona de crecimiento y tirotropina para la curación de fracturas y en 1978 administro hormona de crecimiento en retardos de consolidación y en pseudoartrosis.(1, 22, 24, 56).

La biosíntesis de la hormona de crecimiento humano por medio de técnicas de recombinación, han incrementado en forma importante, el potencial del uso clínico de esta hormona y no solo emplearla en pacientes con deficiencias de la misma sino darle otras aplicaciones terapéuticas como en el caso de pseudoartrosis y retardos de consolidación. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo cuando se utiliza esta hormona no son bien conocidos por lo que The Food and Drug Administration limito el uso de esta hormona, solo para pacientes con deficiencia de la misma.(30).

En 1988 Pritchett reporta el uso de levodopa en pacientes con retardo de consolidación y pseudoartrosis con el fin de estimular la liberación de hormona de crecimiento. La levodopa es convertida en organismo en dopamina, estimula el hipotálamo anterior para secretar la hormona de crecimiento, otras sustancias tales como la insulina, arginina, clonidina y glucogon, favorecen la liberación de hormona de crecimiento, sin embargo no ha sido determinado su mecanismo de acción. Las pseudoartrosis tratadas, eran atroficas que tenían un callo muy pequeño o bien, no lo tenían, se considera que el retardo de consolidación esta presente si se ha rebasado el periodo de curación en 1.235 veces' una pseudoartrosis se considera cuando se sobrepasa en 2.0 veces el tiempo de consolidación. Algunos expertos refieren que la tibia consolida en 16 semanas, el fémur en 20 semanas, el peroné y el humero en 8 semanas y el radio y cubito en 12 semanas. (23, 50, 54).

Los pacientes fueron tratados con 250 mg de L dopa, hasta llegar a 500 mg tres veces al día, por 6 semanas, encontrando consolidación de la pseudoartrosis clínicamente y radiográficamente en 21 de 25 pacientes. (69).

La L-dopa estimula la liberación de hormona de crecimiento, mantiene niveles elevados de la hormona posterior a su administración continua. La farmacología y seguridad de la

L-dopa han sido bien establecidas, ocasionando pocos efectos adversos además de que es económica, disponible, conveniente. Si bien, la L-dopa ejerce efectos en el hueso por medio de la hormona de crecimiento o probablemente por efecto directo en las células óseas, esto no es conocido aun. la hipótesis de que la L-dopa actúa vía Hormona de crecimiento esta basada en evidencias circunstanciales y por lo tanto es especulativa. (33, 63, 69).

La curación rápida de las fracturas en pacientes con traumatismo craneoencefálico y daño cerebral, es debida al incremento de la secreción de dopamina resultado de la alteración de la función hipotalámica. La dopamina inhibe la secreción de somatostatina, lo cual estimula la secreción de hormona de crecimiento. la L-dopa parece ser efectiva en el tratamiento de pseudoartrosis y podría tomarse en cuenta para ser utilizada en los casos en que los tratamientos convencionales no han tenido éxito. (66,69).

USOS DE LA ESTIMULACION ELECTRICA

Como órgano, el hueso muestra una compleja interrelación entre los procesos físicos y biológicos. La arquitectura del hueso responde a los requerimientos mecánicos que tiene el mismo. Esta es una de las manifestaciones de la Ley de Wolff, definida hace más de 100 años. Además el conocimiento de las propiedades electromecánicas y electroquímicas del hueso, son considerables y esenciales en el crecimiento óseo y remodelación. La estimulación eléctrica ha simplificado el tratamiento en algunos casos de retardos de consolidación y pseudoartrosis y aunque el procedimiento parece ser relativamente simple, realmente el trabajo permanece como un problema muy complejo en la reparación ósea, quienes utilizan la estimulación eléctrica sufieren que es una interrelación muy delicada entre energía eléctrica y exógena y los procesos mecánico, electromecánico y biológico que ocurren en forma natural durante la formación de hueso y por lo tanto el entendimiento de esta interrelación puede ayudar en selección y desarrollo de técnicas y métodos para estimular el proceso de reparación ósea. (8, 9, 16, 17).

Desde 1950, Fukada y Yasuda demostraron que el hueso era capaz de translucir las deformaciones mecánicas en potenciales

eléctricos y pensaron que estos potenciales podrían ser señales de la actividad osteoblástica. En los años 50's dos grupos de trabajo, en forma independiente encontraron que el hueso poseía un efecto electromecánico. Shamos y Lavine caracterizaron estos efectos como piezoelectricidad originado en la matriz orgánica de colágena que posee el hueso. (Debemos recordar que una tercera parte de las fibrillas de colágena están ocupadas por cristales de hidroxapatita. Por lo que se ha considerado que dichas señales eléctricas son derivadas en forma importante de la colágena del hueso. (2,3). Basset y Becker consideraron un mecanismo semiconductor de rectificación. (8, 6, 7).

En los años 69, fue descrito el origen de los potenciales eléctricos por Friedenberq y Brighton quiénes observaron que los potenciales bioeléctricos eran dependientes de la viabilidad de las celular y que los gradientes químicos eran el origen de la energía para dichos potenciales bioeléctricos. Anderson y Eriksson sugirieron que los potenciales podrían ser producidos en el hueso como un resultado de la corriente del fluido a través de la matriz solidas cuando el hueso es deformado. (2, 3).

Un adecuado entendimiento del mecanismo de transducción electromecánica es esencial considerando los efectos de potenciales endógenos y exógenos en el comportamiento celular. La electrocinética y el mecanismo del flujo del potencial

parece ser el mayor contribuyente de la generación de potenciales mecánicamente. la deformación de los fluidos del hueso, generan gradientes de presión que generan flujo de corriente a través de varios espacios del hueso. El fluido intersticial contiene un exceso en la movilización de iones, lo que ocasiona que haya una carga opuesta a la que se encuentra en la matriz del hueso. (39,40). El flujo de la corriente tiende a separar la movilización de los iones. Dicha separación de cargas, genera un voltaje en la dirección del flujo de la corriente. Recientemente se han cuantificado las corrientes y potenciales bioeléctricos que son producidos por la lesión de tejidos blandos y duros; y tales corrientes no son originadas por la actividad electromecánica del hueso sin embargo alguna parte puede ser debida a las bombas electrogenicas que están asociadas con las células vivas. La generación de tales potenciales endógenos por medios electromecánicos y electroquímicos han llevado a realizar algunos experimentos en animales para descubrir si la corriente eléctrica exógena podría estimular el crecimiento óseo y por lo tanto la curación de la fractura. (41, 47, 55).

Los primeros experimentos de los grupos de trabajo estuvieron enfocados al uso de corriente directa la cual fue aplicada por medio de la implantación de electrodos. Lavi e y cols. utilizaron electrodos de platino, colocados por encima y debajo del defecto óseo. Brighton utilizo electrodos de acero

inoxidable, Bassett y cols. uso electrodos de iridio y platino. Se mostro que la formación de hueso fue estimulada por todos los métodos mencionados. Pero en algunos casos, la formación de hueso ocurrió alrededor del cátodo, entre los electrodos y ocasionalmente a nivel del ánodo. Spadaro y Black estudiaron la respuesta osteogénica a electrodos hechos de materiales diferentes, diferentes densidades y corriente. Tales experimentos motivaron el desarrollo de métodos de estimulación eléctrica que podría estimular la consolidación ósea en humanos. (29, 31, 47).

La curación de la fractura es un ejemplo especial de la formación de la cual aun no esta completamente entendida. El criterio usado mas comunmente para la pseudoartrosis de la tibia para utilizar la estimulación eléctrica es que la fractura no tenga evidencia de unión después de un mínimo de 9 meses de inmovilización sin haber evidencia de cambios radiográficos durante los dos primeros meses de tratamiento. Algunos autores disminuyen el numero de meses de inmovilización o agregan al criterio de movilidad clinica en el sitio de la fractura Las tres modalidades mas comunmente utilizadas, en retardos de unión (20) pseudoartrosis y pseudoartrosis congénita involucran corrientes que son deliberadamente internas por medio de implantación de electrodos o externamente por la colocación de mecanismos que inductivamente acoplan las corriente en el sitio adecuado. (11).

La modalidad de la implantación de electrodos puede ser dividida en métodos semi-invasivos y métodos totalmente invasivos. El método semi-invasivo incluye la corriente con técnica sensitiva, en la cual los electrodos son implantados por encima y por debajo del sitio a tratar, y el electrodo con técnica sensitiva en el cual el electrodo negativo es implantado en el sitio de tratamiento.(7). En el método totalmente invasivo, el dispositivo es implantado en el sitio del tratamiento. La estimulación eléctrica fue utilizada inicialmente para favorecer la curación ósea de pacientes con pseudoartrosis o con pseudoartrosis congénita de la tibia. Los estudios iniciales indicaron que la corriente directa era de valor en la estimulación de la curación ósea.(4).

Las primeras pruebas clínicas aplicadas en humanos se llevaron a cabo en los Estados Unidos en 1970. Se aplico una corriente directa de 3.9 microamperios que se pasaron a través de la pseudoartrosis congénita utilizando el métodos de corriente sensitiva observando que el hueso se consolidaba en 4 meses aproximadamente. Friedenberq y cols. trataron una pseudoartrosis del maleolo medial usando una corriente total de 10 microamperios con un cátodo insertado a través de una corriente total de 10 microamperios con un cátodo insertado a través del sitio de pseudoartrosis ocurriendo la curación aproximadamente en 8 semanas. Después de estos acontecimientos

iniciales. se iniciaron algunos estudios clínicos. De los métodos semi-invasivos la técnica de corriente sensitiva ha sido utilizada en el tratamiento de pseudoartrosis congénita de la tibia el cual es un problema de la ortopedia pediátrica que es extremadamente resistente a la consolidación. Se han reportado pequeñas series de pacientes tratados con este método, agregando injerto óseo se incrementa el proceso de la consolidación. La tibia fue uno de los huesos que se trato con m mayor frecuencia y que tuvo un alto promedio de consolidación.(16, 17).

El método totalmente invasivo. de la estimulación eléctrica, requiere de realizar una cirugía. el electrodo es implantado en el sitio que se va a tratar. con la fuente de energía a la mano. la ventaja de este dispositivo es que requiere de menor cooperación por parte del paciente.(18)

El acoplamiento inductivo fue el primer método no invasivo que tuvo un uso clínico extensivo. Se produjo un campo magnético por medio de una bobina externa conductora de un modelo de variación de corriente. El campo magnético penetra a la extremidad e induce corriente eléctrica en la región de la fractura mientras no se tenga conocimiento de alguna medición directa del campo o de las densidades de la corriente producidas dentro de las extremidades, estaremos basados en las leyes del electromagnetismo las cuales muestran que el campo

magnético penetrar con una distorsión relativamente pequeña con una longitud de frecuencias inherentes a los pulsos. Se han estudiado varias formas de pulsos y han sido utilizados en diferentes modalidades del tratamiento. (65).

Las corrientes resultantes son inducidas de una forma extremadamente compleja debido a la anisotropía, la conducción no homogénea, la dielectricidad y la estructura y propiedades de la colagena del hueso vivo, esto hace difícil tener un modelo de la magnitud y distribución de la corriente que puede ser inducida por el campo magnético en el sitio de la fractura. (38).

La técnica de acoplamiento inductivo, exige ciertos principios, que al paciente se inmovilice la extremidad con un molde ligero. La colocación de la bobina y las mediciones de la distancia interbobina en la extremidad es una idea que puede ser crítica. La estimulación es llevada a cabo durante 12-16 horas por día, si bien el aparato ahora ha sido modificado para que el paciente lo lleve consigo. Alrededor del 70-85% de pseudoartrosis y 65% de pseudoartrosis congénita que han sido tratadas de esta manera, han consolidado. (7, 11).

Otro método no invasivo es aquel en el cual el campo eléctrico es aplicado a la extremidad por medio de la

colocación de un capacitor externamente, en la piel y sobre el sitio del tratamiento.(20)

Todos los métodos de estimulación eléctrica se recomienda de 3-6 meses de tratamiento en los casos de pseudoartrosis. Los pacientes con pérdida ósea y también los que tienen una pseudoartrosis mayor que la mitad del diámetro del hueso, así como los casos de pseudoartrosis sinovial, son eliminados de los estudios clínicos para estimulación eléctrica.

Algunas complicaciones que se han observado en el método semi-invasivo, incluyen rupturas de alambres, infección superficial de los trayectos de clavillos y dislocaciones de los electrodos.(29).

La demostración fisiológica de los potenciales bioeléctricos ha sido importante, ya que esto ha sugerido que la estimulación eléctrica podría ser de beneficio en otras patologías tales como osteonecrosis, osteoporosis, reparación de tendones y ligamentos, curación de heridas, proteicos que se complican por la falta de hueso y en procedimientos de fusión.

Los mecanismos exactos por los cuales, la estimulación eléctrica es capaz de inducir una respuesta osteogénica aun son desconocidos. La interpretación de algunos de los datos obtenidos de experimentos animales son atribuidos a

complicaciones por otras variables. tales como stress mecánico debido a la estimulación del aparato mismo. Los diferentes modelos experimentales que se han llevado a cabo en diferentes laboratorios tienen complicaciones adicionales para su reproductibilidad. (39, 41).

Recientes evidencias sugieren que las reacciones químicas ocasionadas por los electrodos pueden ser el estímulo primario para la respuesta osteogénica que ha sido observada en algunos estudios. Por ejemplo, la reacción al colocar un cátodo de acero inoxidable fue de consumo de oxígeno y de un incremento del pH local (31). Brighton y cols. concluyeron que los hallazgos de estudios previos mostraron que la tensión baja de oxígeno y el ambiente escasamente alcalino son favorables para la formación de hueso (47).

Baranowski y cols. usaron microelectrodos para medir el pH y la P_{O_2} en el canal medular de la tibia de conejos que recibieron estimulación eléctrica con corriente directa de 1-50 microamperios en el sitio. Ellos encontraron una asociación entre la disminución de P_{O_2} y un incremento del Ph lo cual fue obtenido por la corriente aplicada y la osteogenesis en la vecindad del cátodo implantado. (29, 20).

LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA SEUDOARTROSIS

La proteína morfogénica y los factores de crecimiento derivados del hueso son herramientas en la inducción de la diferenciación celular y de los mecanismos locales, de su proliferación de las células mesenquimatosas en células osteoprogenitoras. Los factores de crecimiento derivados del hueso son producidos por las células osteoprogenitoras y estimulan la síntesis de DNA. (61, 52). La generación ósea se atribuye a la coeficiencia de la proteína morfogénica y a los factores de crecimiento derivados del hueso (44, 68).

El hueso difiere de los demás tejidos, no solo por su estructura bioquímica y su fisiología sino por su extraordinaria capacidad para crecer, para su remodelación interna continua y para su regeneración. (19).

Una presunción básica es que la regeneración ocurre por una combinación de dos procesos: el de inducción de la diferenciación celular y el de proliferación de células progenitoras. (61).

El volumen óseo está determinado por la relativa proporción entre la formación ósea y la resorción. Recientes

investigaciones en algunos laboratorios supieren que hay factores de crecimiento que actúan localmente para modular la formación de hueso, estimulando la proliferación y la actividad de los osteoblastos. La cantidad de factores de crecimiento derivados del hueso que se han aislado se caracterizan porque son extraídos de la matriz ósea y están condicionados por las células óseas. (32).

Los factores de crecimiento encontrados incluyen los siguientes : Factores de crecimiento insulínicos I y II, factor beta de crecimiento y transformación, factor de crecimiento del fibroblasto, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la proteína morfogenética ósea además de otros factores hematopoyéticos. Estos factores derivados de la matriz ósea, tienen diferentes actividades biológicas incluyendo la mitogénica, de diferenciación, quimiotáctica y actividades osteolíticas. Tales evidencias supieren que las células óseas producen cantidades importantes de los factores de crecimiento para su almacenamiento en la matriz ósea. (32, 34).

Factor de crecimiento insulínico II. Se han tratado animales con agentes que estimulan la resorción ósea mostrando como evidencia, un incremento de la formación ósea y por lo tanto de la resorción ósea. Este paradójico incremento en la formación de hueso ha sido interpretada como una manifestación de mecanismo regulador para mantener el volumen óseo. El factor

de crecimiento insulínico II fue aislado del suero como una cadena simple de polipéptidos con 67 aminoácidos y 3 puentes disulfuro. Estimula la proliferación celular además de que se ha mostrado que es uno de los pocos factores que es mitogénico. Las acciones fisiológicas de los factores insulínicos I y II están mediados por interacciones específicas con receptores de la superficie celular. Basados en los hallazgos de que el factor de crecimiento insulínico II está presente en el hueso, es producida por las células óseas y actúa en las células óseas, se ha propuesto que debe ser un regulador local muy importante del metabolismo óseo celular. (46, 34). Factor de crecimiento insulínico I. Fue aislado del suero humano como una cadena polipeptídica simple con 70 aminoácidos con tres puentes disulfuro. Se ha demostrado que estimula la síntesis de matriz lo que a su vez depende de la estimulación de la síntesis de DNA. También se ha mostrado que el 17 beta estradiol estimula la producción de factor de crecimiento insulínico I, en ratas tratadas con PTH hubo un incremento del factor. Tales hallazgos sugieren que los efectos anabólicos de PTH en el hueso en parte pueden estar mediados por los efectos autocrinos del factor de crecimiento

Insulínico I. Factores de crecimiento de transformación beta. Es producida por varios tipos de células incluyendo las óseas, es muy abundante en los extractos óseos. Este factor es

secretado por las células o almacenado en la matriz ósea y por las plaquetas, en forma latente. (14).

El factor de transformación produce tenido específico asimismo acciones específicas. Inhibe la proliferación de células fetales aisladas de rata calvaria. También hay inhibición de la fosfatasa alcalina y favorece la producción de glucosaminoglucanos y colagena por los condrocitos articulares. (34). Estimula la proliferación celular de células calvaria de embriones de pollo, células calvarias de ratones recién nacidos y de células de osteosarcoma del humano. Hay evidencia de que el factor de transformación tiene influencia en la síntesis de los componentes de la matriz y en la inducción de la condrogénesis de las células derivadas de músculo mediante estudios in vitro. (62, 63).

Hay reportes recientes acerca de los efectos en vivo del factor de transformación en la estimulación de formación ósea, sin embargo hay poca información de los efectos que tiene en la resorción ósea. (62). Tashjian et al. (60) encontró que el factor de crecimiento de transformación estimula la resorción ósea mediante prostaglandinas, otro grupo mostró que inhibe la formación de células osteoblásticas en la médula ósea. Estos hallazgos sugieren que el Factor de crecimiento de transformación es uno de los factores de crecimiento más importantes en la regulación del metabolismo ósea. (51).

factor de crecimiento fibroblástico. Hay un factor ácido y otro básico, originalmente identificada de extractos de pituitaria y tejido cerebral. Posteriormente se encontraron en el tejido ósea de bovino y humano. En cultivos de células de bovino se sintetizan factores de crecimiento fibroblástico almacenándose en su matriz extracelular. Estos estudios sugieren que las células óseas sintetizan este factor el cual puede actuar en forma aguda o bien se deposita en la matriz ósea para acciones futuras. Entre las actividades biológicas del factor de crecimiento fibroblástico se incluye: la capacidad para estimular la migración celular, la proliferación celular y la diferenciación celular. Recientes estudios han mostrado también que estimulan la proliferación y diferenciación de los condrocitos in vitro y que promueven la reparación del cartilago in vivo. (62).

Factores de crecimiento dependiente de las plaquetas (PDGF). Fue identificado primero como un factor de las plaquetas que permitían el crecimiento de los fibroblastos in vitro. Posteriormente, se ha demostrado que este factor es un potente mitógeno para todas las células de origen mesenquimatoso, incluyendo los osteoblastos. (19).

Proteína osteogénica. En 1965 Urist descubrió que la matriz ósea desmineralizada podría inducir la formación de

hueso ectópico. desde entonces, se han publicado múltiples estudios demostrando el papel de la matriz extracelular en la inducción de hueso local. (45,61). La capacidad de desmineralización ósea de la matriz para inducir la formación de hueso ha sido atribuida a una proteína de bajo peso molecular que ha sido denominada proteína morfogénica.

La proteína morfogénica es un parámetro específico del metabolismo óseo y se ha utilizado en estudios clínicos preliminares en pacientes que han tenido una o más fallas de cirugía de injertos óseo o con pseudoartrosis en las que ha fallado la estimulación eléctrica (62, 63).

Wozney et al. Recientemente reportó del aislamiento de clonas de SNA y la expresión de tres proteínas recombinadas, las cuales han sido designadas como BMP-1, BMP-2A y BMP-3.

Las tres proteínas parecen ser capaces de inducir la formación in vivo. (69).

Factores hematopoyéticos - Los factores derivados de las células de diferentes líneas hematopoyéticas influyen en la remodelación ósea. Estos incluyen interleucinas 1, 3 y 6 factor de necrosis tumoral, factores estimulante de la colonización de granulocitos y factor estimulante de colonización de macrófagos parece ser que en cultivos de células óseas IL-1 inhibe la

replicación celular, y estimula la actividad de fosfatasa alcalina. es un potente estimulador de la resorción ósea in vitro e in vivo. Es probable que IL-6 esté regulada por la parathormona. (44).

CFS y CM-CFS tienen efectos osteoblásticos y osteoclásticos en los cultivos de células óseas. En conclusión, se considera que juegan un papel importante en la homeostasis del esqueleto. (14, 44, 19).

DISCUSION

El adecuado conocimiento de la gran cantidad de factores sistémicos y locales que influyen en la curación de las fracturas dependiendo principalmente de la severidad de la lesión, tipo de fractura, de su localización de las condiciones vasculares de la edad, etc., es importante para dar el tratamiento necesario y ayudar a que lleve a cabo la curación de la fractura.

Los cuidados que requiere la fractura incluyen: buena aposición de los fragmentos (reducción), adecuada inmovilización ((estabilidad) y un ambiente que favorezca la osteogénesis.

Sin embargo, uno de los problemas encontrados con mayor frecuencia son: la pseudoartrosis, retardos de consolidación, formación de hueso heterotópico, a pesar del tratamiento.

Las investigaciones llevadas a cabo de la década de lo 70's a la fecha se han enfocado a esclarecer algunos factores importantes que intervienen en la consolidación ósea.

Encontrando que efectivamente hay factores que si bien, no sustituyen el manejo adecuado de la fractura pueden utilizarse

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

como técnicas coadyuvantes principalmente en las complicaciones mencionadas. Tales técnicas incluyen el uso de levodopa como medio para estimular la liberación de hormona del crecimiento, la estimulación eléctrica favoreciendo efectos celulares tales como síntesis de proteínas y glucosamino glucanos, proliferación y diferenciación celular y por lo tanto crecimiento óseo y por último los factores de crecimiento de los cuales la proteína morfogenética BMP es el más conocido y que se ha utilizado en pseudoartrosis dando buenos resultados.

CONCLUSION

El hueso es el único tejido del organismo que se diferencia continuamente, se remodela internamente y es regenerado completamente después de una lesión.

Considerados que esta capacidad es atribuida a varios factores: estímulo mecánico, desencadenando el efecto piezo eléctrico, a la proteína morfogenética y a los factores de crecimiento derivados del hueso y a factores hormonales.

- Los factores de crecimiento derivados del hueso estimulan la proliferación y diferenciación de las células óseas, la proteína morfogenética puede tener aplicación terapéutica en los injertos óseos y en la pseudoartrosis.
- La levodopa, ha sido utilizada en pseudoartrosis dando buenos resultados suponiendo que actúa vía Dopamina-Hormona del crecimiento. Sin embargo no son conocidos sus efectos en el hueso.
- La estimulación eléctrica favorece la generación de potenciales electromecánicos y electroquímicos que pueden estimular el crecimiento y la consolidación del hueso.

Debe continuar la investigación de los factores locales y sistémicos que intervienen en la consolidación ósea para poder aplicarlos en el tratamiento de las fallas de la misma.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrans, RL Parker ML Blancos, et al. Hypothalamic regulation of Growth Hormone Secretion Endocrinology. 1966, 78: 605-613
2. anderson, J.C. and Eriksson. Electrical properties of Wet Collagen: natura. 1968, 218: 166-168.
3. Andersen J.C. eriksson C: Piezoelectric Properties of Dry ant wet Bone. Nature. 1970. 227: 491-92
4. Andersen, KO: Pseudoarthrosis Congenitale of the Tibia. J. Bone. Joint. Surg. 1976: 58 a: 657.
5. Anderson WA. Pthology. Ed. 7a. St. Louis C.V. Mosby 1977.
6. Bassett A. Stimulation Mecanique et Electrique de la Ceilule Osseuse rev. Chir orthop. 1969: 55-281.
7. Basset. Cal: The development and Application of Pulsed Electromagnetic Fields for un / (United Fractures and Failed Arthodeses. Orthop, Clin North America. 1984, 15: 61-87.
8. Bassett, C.A.L. mitchell, S.N. and Gaston S.R.: pulsing Electromagnetic Field Treatment in United Fractures and Failles Arthrodeses. J.A.M.A. 1982: 247-623.
9. Bassett, C.A.L. mitchell S.V. and Shink MM: Treatment of Therapeutically Resistent. non-Unions with Bone Grafts adn Pulsing Electromagnetic Fields. J-Bone Joint. Sup. 1982 64 A: 1214.
10. Boyd DE, Levovitz HE. Pfeiffer. B. Stimulation of Human Growth Hormone Secretion BYL-DOOPA, N Engl, J Med. 1970, 283: d1425.
11. Brichthon: CT: The Sem invasive method of Treating non Union with Direct Current. orthop. Clin. North america 1984; 15: 33-45.
12. Burchardt H: The Biology of Bone Craft Repair Clin orthop. 1983: 174:28.

13. Clancy, GS Winqvist R.A. and Haldsen, S.T. Nonunion of the Tibia Treated with Kuntscher Intramedullary Nailing. Clin Orthop. 1982. 167, 191.
14. Clark, SC and Kamen R; The Human Hematopoietic Colony: Stimulating Factor. Science 1987; 236: 1229.
15. Colchero F; Olivera J. La Consolidación de las Fracturas. Su Fisiología y otros datos de importancia; Rev. Med. IMSS 1983 21:4. 374-381.
16. Connolly, J. F. Selection, Evaluation and Indications for Electrical Stimulation of Ununited Fractures. Clin Orthop 1981. 161:39.
17. Day L. Electrical Stimulation in the Treatment of Ununited Fractures. Clin Orthop 1981. 162 :54.
18. De Haaz, WG, Watson J. and Morrison D.M. Non invasive Treatment of Ununited Fractures of the Tibia using Electrical Stimulation J. Bone Joint Surg 1980. 62B: 465.
19. Derynck R, Jarrett JA, Chen G Y, et al: Human Transforming Growth factor Beta DNA Sequence and Expression in Tumor Cellines Nature.
20. Friedenberq, ZB and Brighton C.T. Bioelectric Potentials in Bone J. Bone and Joint surg 1966. 48-A: 915-923.
21. Friedlaender: GE Bone Grafts: The Basic Science Rationale of Clinical Applications. J. Bone Joint Surg. 1987, 69A: 786.
22. Frohman, LA: Clinical Neuropharmacology of Hypothalamic Releasing Factors. N. Eng. PJ Med 1972. 286: 1391-1397.
23. Frohman LA, Bernardis LL Growth Hormone and Insuline Levels in Wwanling Rats with Ventromedial Hypothalamic Lesions. Endocrinology 1968: 82. 1125-1132.
24. Frost, H.M. The Biology of Fracture Healing and Overview for Clinicians. Part I. Clin Orthop. 1989. 248: 283-293.
25. Frost, HM: The Biology of Fracture Healing: an Overview for Clinicians. Part II. Clin Orthop. 1989. 248: 294-309.

26. Click Sm, Roth J. Yalow RS et al. Immuno Assay of Human Growth hormone in Plasma Nature 1963N 199: 784'787.
27. Goodall Mcc. Alton H. Dopamine Metabolism in Par. Kinsonism. J Clin Invest. 1969, 48: 2300-2308.
28. Gowen M. Wood D.D. et al. An Interleukin I like Factor Stimulates Bone. Resorption in vitro nature 1983, 306: 378.
29. Grodzinsky AJ, Lipshitz H. and Glimcher MJ: Electromechanical properties of articular cartilage during compression and stress relaxation nature. 1978, 275: 448-450.
30. Grumbach. MM Growth Hormone Therapy and the short end of the stich. N Eng. J. Med. 1988. 319:238.
31. Heppenstall. Rb: Constant direct current treatment for established non union of the Tibia. Clin Orthop. 1983. 178: 179-184.
32. Hock. JM Centrella M. and Canalis E. Insuline like growth factor. I has independent effects son bone matrix formation and cell replication endocrinology. 1988, 122:254.
33. Hornykiewicz O: Dopamine (3-Hydroxytyramine) and Brain Fuction-Pharma Col. Rev. 1966. 18: 925-64.
34. Jennings, J.C. and Mohan, S: Heterogeneity of latent transforming Growth factor beta, solated from bone matriz proteins endocrinology 1990. 126: 1014.
35. Johnson. EE. urist Mr and Finermar Gam. Bone Morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions: 1988. 230: 256-265.
36. Kansal, Pc, Buse, J, Talbert. or et al. The effect of L-Dopa on plasma growth Hormone, insulin and tirosine J. Clin endocrinol metab 1972. 34: 00'105.
37. Koskinen,EVS: The effect of growth hormone and thyrotropin on human fracture healing, A clinical quantitative, radiographic and metabolic. study. Acta Orthop Scound 1963; (/s(vpp): 1 1963, 62 (SUPPL): 1-68.

38. Lavine, L.S. and Grodzinski, A: Electrical stimulation of Bone J. Bone Joint Surg. 1987. 69A: 626.
39. Lavine, L.S. Lustrin Irwing and Shamos MH: Experimental model for studying the effect of Electric current, on bone in vivo. Nature 1969. 224: 1112: 1113.
40. Lavine, L.S and Grodzinski A.J. Electrical Stimulation of Bone J Bone Joint Surg. 1987. 69A: 626.
41. Lavine, L.S. Lustrin and Shamos MH. Treatment of Congenital Pseudarthrosis of the tibia with direct current. Clin Orthop. 1977. 124: 69-74.
42. Liboff, AR. Williams T. Time varying magnetic fields. Effect on DNA synthesis. Scientia 1984. 223: 818-820
43. Martin J. B. Neutral Regulation of Growth hormone secretion: Medial progress report. N. Engl. J. Med. 1973. 288: 1384.
44. MC. Kibbin, B. The biology in the fractures consolidation of the Long Bones. J. Bone. Joint Surg. 1978. 60'B: 150.
45. Mohan S. and Baylink D.J. Bone Growth Factors Clin Orthop. 1991. 263: 30-48.
46. Nilsson, OS. urist MR. Dawson, EG. LetaI. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulvar defect in dogs. J. Bone Joint Surg. 1986. 68B: 635-642.
47. Ooi, GT and Herington, AC. The biological and structural characterization of specific serum binding proteins for the insulin like growth factors. J. Endocrinal 1988. 118: 7.
48. Pollack, DR. Bioelectrical properties of bone endogenous electrical signals. Orthop Clin North America 1984. 15: 3-14.
49. Revell PA: histomorphometry of Bone J. Clin Pathol 1983. 36: 1323-1331.
50. Rhine Lander, FW: Tibial blood supply in relation to fracture healing Clin Orthop 1974: 105-34.

51. Roth H, Glick SM, Yalow RS, et al: Hypoglycemia a potent stimulus to secretion of growth hormone. Science 1963. 140: 997-998.
52. Roth RJ RA. Structure of the receptor for insulin like growth factor II: the puzzle amplifier. Science 1988. 239: 1269.
53. Sachs. L: The molecular control of blood cell development Science 1987. 238: 1274.
Santos neto FL, and Valdon. J.B. Experimental Nonunion in dogs. Clin Orthop 1984. 187: 260-271.
54. Schunieder HPG, Mc. Cann S.M. Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LM. Releasing factor. Endocrinology 1969. 85: 121-132.
55. Shamos MH, Lavine, LS. Piezo electric. Effect in bone nature 1963. 197: 81.
56. Shaywitz BA, Hellman L, et al: Hypothalamic stimulation of growth hormone secretion. Science 1968. 162: 580-582.
57. Shepanek, LA. The effect of endocrine substances (acth, and growth hormones on experimental fractures) Surg Gynec Obstet. 1953. 96: 200.
58. Sirtory CR, Bolme, P, and Azarnuff, D.L. metabolic responses to acute and chronic L-Dopa administrations in patients with Parkinsonism M engl. J. Med. 1972. 287.
59. Trueta, J. La estructura del cuerpo humano. Ed. labor. Barcelona 1975. p. 241.
60. Tashion, A.H. Jr, Honmon, E.L, Antoniades, H.N, and Levine L. platelet derived growth factor stimulates bone resorption via a prostaglandin mediator mechanism. Endocrinology 111-118, 1982.
61. Trueba J. nonunion of fractures. Clin Orthop 1965: 43-23.
62. Urist, MR De Lohse, RJ and Finerman, GAM. Bone cell differentiation and growth factors. Science 1983. 220: 680-86.
63. Urist MR: Bone Formation by autinduction science 1965. 150:893.

64. Waisman. ; and Schweppv. I. Experimental study on healing of bone fractures using L-Dopa. Clin Orthop 1979: 142: 244.
65. Wergedal, J.E. Mohan, S. Lundy, M. and Baylink, D.J: Skeletal growth factor and other growth factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. J. Bone Min Res 5: 179. .990.
66. Weber B.B. and Brunner C. The treatment of nonunion without electric stimulation. Clin Orthop 1981, 161: 24.
67. Webb, LX, Winqvist, RA, and Dansen ST: Intramedulla by nailing and reaming for delayed union or nonunion of the femoral shaft. A report of 105 consecutive cases. Clin Orthop 1986: 212: 133.
68. White A, Panhabv, MM: Southwick Wo. The four biomechanical stages of fracture repair. J. Bone Joint Surg. 1977: 59: A: 188.
69. Wozney, JM; Rosen V, Celeste AJ et al. novel regulators of bone formation molecular clones and activities. Science 1988. 242: 1528-1534.
70. Wray, JD and Goldstein J. The effects of the pituitary gland and growth hormone upon the strength of the healing fracture in the rat. J. Bone Joint Surg. 1966. 48A: 815.