

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



**“ACEXAMATO DE CALCIO VERSUS CARBONATO CÁLCICO COMO
COADYUVANCIA PARA CONSOLIDACIÓN ÓSEA DE FRACTURAS
DIAFISIARIAS DE HUESOS LARGOS CON FIJACIÓN INTERNA.
ANÁLISIS INTERMEDIO”**

Presentado Por:

Dra. Mariele Sthefany Ramírez Navarro

Para Optar al Título de:

ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

Asesor:

Dr. Álvaro Guillermo Sánchez Chávez

Ciudad “Ciudad Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador, Agosto 2025

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

RECTOR

M. Sc. Juan Rosa Quintanilla

VICERRECTORA ACADEMICA

Dra. Evelyn Beatriz Farfán

VICERECTOR ADMINISTRATIVO

M. Sc. Roger Arias

SECRETARIO GENERAL

Lic. Pedro Rosalio Escobar Castaneda

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANO

Dr. Saul Díaz Peña

VICEDECANO

M. SC. Franklin Arnulfo Méndez Duran

SECRETARIO

Msp. Roberto Carlos Hernández Marroquín

DIRECTOR DE ESCUELA DE MEDICINA

Dr. Douglas Alfredo Velásquez Raimundo

DIRECTORA DE ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD

M. SC. Mónica Raquel Ventura de Ramos

DIRECTOR DE ESCUELA DE POSTGRADO

Dr. Edwar Alexander Herrera Rodríguez

COORDINADORA DE LOS PROGRAMAS DE MAESTRIAS

Dra. Blanca Aracely Martínez

COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MEDICAS

Dra. Claudia Margarita de Blanco

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
CURACIÓN ÓSEA	7
RETARDO EN LA CONSOLIDACIÓN	9
<i>Escala de unión de fractura</i>	9
PROPUESTAS PARA MEJORAR LA PROBABILIDAD DE CONSOLIDACIÓN	11
<i>Teoría de modificación de factores internos, niveles adecuados de calcio y vitamina D.</i>	11
ACEXAMATO DE CALCIO	17
2. MATERIALES Y MÉTODOS	21
TIPO DE DISEÑO	21
POBLACIÓN	21
• <i>Población Diana:</i>	21
• <i>Población de estudio:</i>	21
<i>Tamaño de la muestra:</i>	22
<i>Identificación de la muestra</i>	23
MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN	23
VARIABLES	24
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES Y MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS	26
MEDIDAS A TOMADAS FRENTE A EVENTOS ADVERSOS	27
ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
3. RESULTADOS	30
4. DISCUSIÓN	36
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

Resumen

Introducción: Fractura es la pérdida de continuidad ósea que resulta en deformación patológica, pérdida de la función de soporte del hueso y dolor. Para evaluación el callo óseo actualmente se utiliza la escala Radiographic Union Score (RUS) modificado. Para apoyar la consolidación ósea se han propuesto administrar suplementos de calcio. El acexamato de calcio es uno de los suplementos propuestos, pero al momento no cuenta con evidencia científica de buena calidad que apoye su eficacia en la consolidación. Es por eso que se plantea el presente ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Acexamato de calcio como adyuvante en la consolidación ósea.

Materiales y métodos. Se planteo un Ensayo clínico controlado, con grupos paralelos, aleatorizado y ciego simple contra Carbonato de calcio. La aleatorización se hizo basada en números aleatorios generados por computadora. Se planifico un tamaño de muestra de 74 pacientes. El resultado primario será la consolidación ósea determinada por la escala mRust a las 2, 4 y 6 semanas post quirúrgicas. Se planifico un análisis intermedio al alcanzar el 50% de los pacientes utilizando como nivel de significancia estadística una p de 0.0294.

Resultados.

En la muestra inicial de 38 pacientes, se encontraron más pacientes del sexo masculino, en edades de la tercera década de la vida, características demográficas y clínicas distribuidas en forma similar entre ambos grupos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al seguimiento a los 6 meses en el puntaje global de mRust ($p=0.01$).

Conclusión.

En el análisis intermedio del presente ensayo clínico, se observa eficacia según puntaje mRust del acexamato de calcio y con alta seguridad.

Palabras Clave: Acexamato, Carbonato, Calcio, Fracturas.

1. Introducción

Los huesos largos de las personas adultas tienen tres segmentos: un eje (diáfisis) y dos segmentos terminales (metáfisis) (1), ver figura 1.

Las características mecánicas más importantes del hueso son su rigidez (el hueso se deforma sólo un poco bajo carga) y su resistencia (el hueso tolera cargas elevadas sin fallar). (1)

Por diversas causas externas en su mayoría y algunas internas, los huesos largos pueden sufrir fracturas, la cual se define como la pérdida de continuidad ósea que resulta en deformación patológica, pérdida de la función de soporte del hueso y dolor. Para hacer el diagnóstico de fracturas, se utilizan criterios clínicos y de imágenes. La radiografía convencional se utiliza de forma generalizada para la evaluación clínica desde el diagnóstico hasta la curación de fracturas óseas siendo el método de elección para el seguimiento de rutina. En imágenes, la localización anatómica de la fractura se designa con dos números: uno para el hueso y otro para su segmento. La tibia es una excepción, ya que los maléolos representan un cuarto segmento. Los segmentos proximal y distal de los huesos largos están definidos por un cuadrado cuyos lados tienen la misma longitud que la parte más ancha de la epífisis(1) ver figura 1.

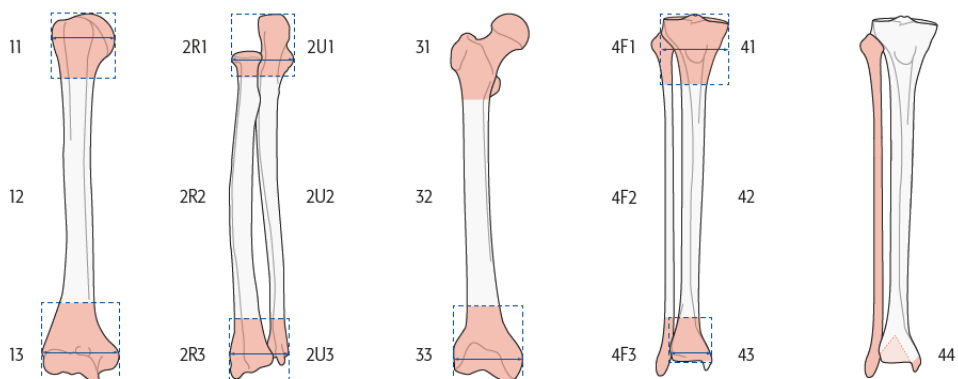


Figura 1. Clasificación AO para fracturas de diafisarias de huesos largos. Los segmentos proximal y distal de los huesos largos están definidos por

un cuadrado cuyos lados tienen la misma longitud que la parte más ancha de la epífisis. (A excepción del fémur proximal). (1)

La presencia de fractura es un evento clínico de alta importancia para los pacientes y médicos que las atienden. En el paciente tiene impacto tanto en la salud mental y física, en su vida productiva, en los costos hospitalarios y empresariales de las incapacidades de larga duración que son requerida para la curación de estas (2). Cuando la curación progresa normalmente, se presenta una aparición gradual con osificación progresiva del tejido del callo óseo. Estos eventos generalmente concuerdan con los signos clínicos de disminución del dolor y aumento de la movilidad o función (3).

Curación ósea

La curación ósea es un proceso regenerativo complejo, que imita el desarrollo esquelético(4). Consiste en una cascada de eventos biológicos complejos, que implica señalización molecular intracelular y extracelular para la inducción y conducción ósea, con eventos aun en incertidumbre (5).

Con el conocimiento actual, se pueden identificar cinco etapas superpuestas de una curación típica:

a- La respuesta inflamatoria inicial o etapa de inflamación: consiste en la formación de hematoma que se resuelve en tejido de granulación con la típica cascada inflamatoria.

b- La etapa de formación de callo blando: u Osificación intramembranosa formando manguitos óseos alejados del espacio de la fractura. En esta etapa ocurre un reemplazo del tejido de granulación en otras partes del callo por tejido fibroso y cartílago, y crecimiento de vasos hacia el interior del callo calcificado que se da en forma centrípeta.

c- La etapa de formación del callo duro: cuando se da la conversión completa del callo en tejido calcificado mediante osificación intramembranosa y endocondral.

d- La unión ósea inicial

e- La remodelación ósea: cuando se da la conversión de hueso tejido en hueso laminar mediante erosión superficial y remodelación osteonal como podemos ver en la figura 2. (1)

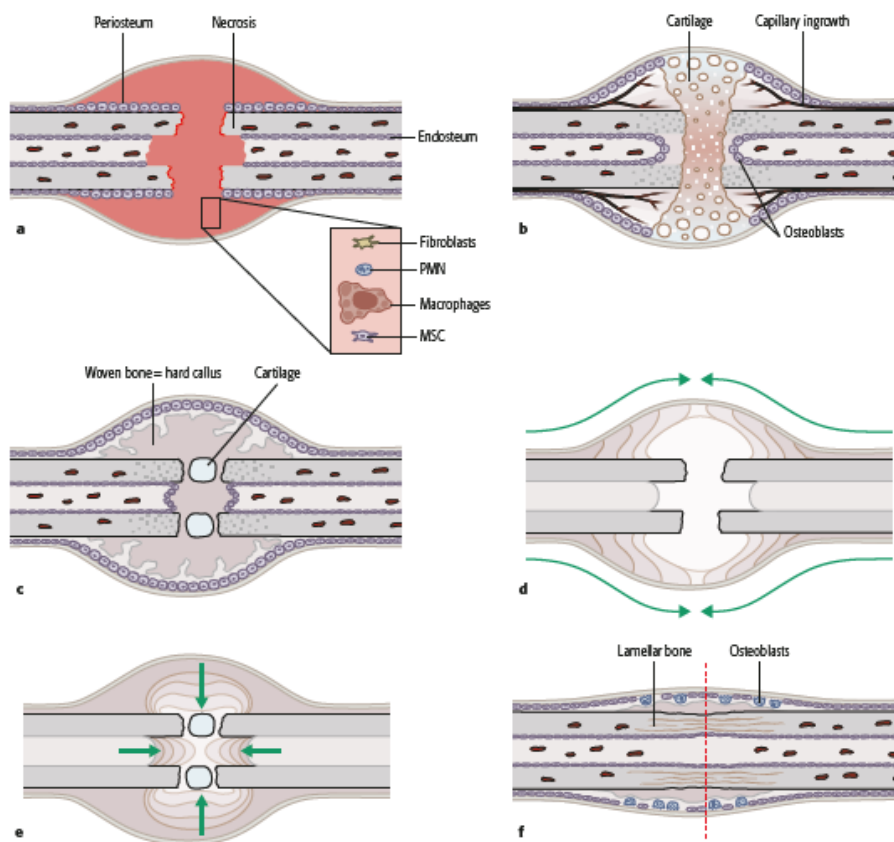


Figura 2. Etapas de la cicatrización ósea (1)

También se puede considerar que la reparación representa una yuxtaposición de dos fuerzas distintas: anabolismo o formación de tejido, y catabolismo o remodelación. Estos conceptos anabólicos/catabólicos son útiles para comprender la reparación ósea sin dar la falsa impresión de etapas temporalmente distintas que operan de forma independiente (6)

Retardo en la consolidación.

El tratamiento de estas fracturas de huesos largos es complejo, con la hipótesis que la evolución de la curación de fracturas implica la participación y la interacción óptima de actores clave. En esta evolución, existe el riesgo de consolidación defectuosa y pseudoartrosis, lo que genera discapacidad considerable del paciente, con la consiguiente reducción de la calidad de vida y costos de tratamiento significativos(7–9).

La pseudoartrosis es la falla de una fractura para consolidarse de manera oportuna con una incidencia reportada que oscila entre el 2% y el 10%. La etiología es a menudo multifactorial e implica una interacción compleja relacionada con los requisitos previos biológicos y el entorno mecánico, así como con el estado fisiológico del huésped. (10,11).

Escala de unión de fractura

La formación de callos radiográficamente visual se retrasa 3 a 4 semanas con respecto a la densidad ósea real. La consolidación de una fractura se define cualitativamente por la comparación cronológica de radiografías secuenciales que arrojan un mínimo de 3 de 4 cortezas puenteadas, acompañado de una correlación clínica adecuada. La escala más conocida para la evaluación estandarizada de callo óseo es “el puntaje de unión de fractura” (Radiographic Union Score RUS). Este método califica los puentes corticales en cuatro cuadrantes (anterior, posterior, medial y lateral) utilizando una escala de tres puntos originalmente definida de la siguiente manera:

- 1- línea de fractura sin callo,
- 2- línea de fractura con callo visible o
- 3- sin línea de fractura con callo puente.

En la evaluación inicial de la escala se presentaron dificultades en la concordancia interobservadores (3). Para abordar dichas discordancias de

interpretación con la RUS de tres puntos, el método RUS modificado (mRUS) introdujo una escala extendida de cuatro puntos:

- 1- sin callo,
- 2- callo presente sin puente,
- 3- callo puente con línea de fractura visible, o
- 4- línea de fractura no visible (remodelado). (12,13).

La puntuación mRUST de diez a 24 semanas de seguimiento produce la mayor sensibilidad y especificidad del 91,9% y 100 %, respectivamente.(13)

Tabla 1. Escala mRUST. Se da un score a cada una de las corticales visibles en 2 radiografías ortogonales (AP y lateral). El score final es la sumatoria de los scores de las 4 cortezas.

Escala	Criterios radiológicos		Score
	Callo	Línea de fractura	
RUST	Ausente	Visible	1
	Presente	Visible	2
	Presente	Invisible	3
mRUST	Ausente	Visible	1
	Presente	Visible	2
	Puente	Visible	3
	Remodelación	Invisible	4

Propuestas para mejorar la probabilidad de consolidación

Teoría de modificación de factores internos, niveles adecuados de calcio y vitamina D.

El calcio y la vitamina D son factores reguladores esenciales en los sistemas biológicos. El calcio es material bruto clave para la formación del hueso, ya que junto con el fosfato, forman un componente mineral del hueso, como se puede ver en la figura 3 (14), y por lo tanto también participan en la reparación de la fractura mineralizando el callo. Mientras que la vitamina D, que es una molécula orgánica compleja derivada del colesterol, tiene como función clave, la regulación de los niveles de calcio circulantes, ambas son mencionadas en la patogénesis de las fracturas osteoporóticas (14,15)

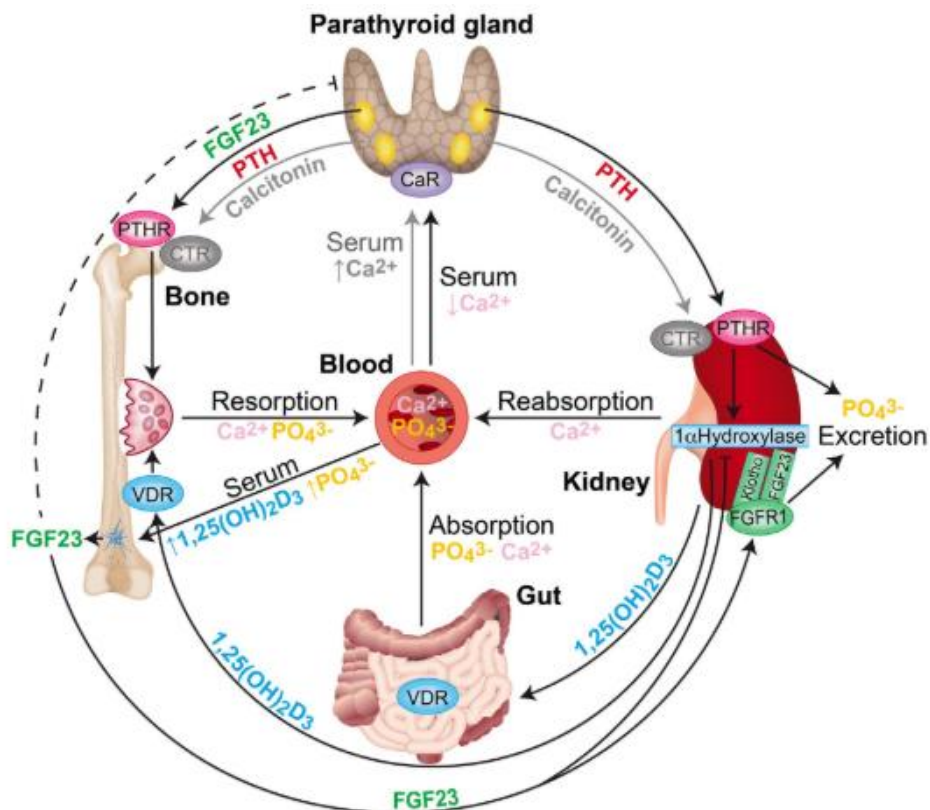


Figura 3. Regulación del calcio y homeostasis del hueso. (14)

Calcio

El calcio es una materia prima clave para la formación ósea, junto con los fosfatos, forman el componente mineral de los huesos, que se deposita dentro de la estructura del colágeno construida por osteoblastos. (14)

La vitamina D es una molécula orgánica derivada del colesterol. La vitamina D activada contribuye al mantenimiento de los niveles séricos de calcio, aumentando la absorción del calcio en la parte superior del intestino delgado y estimulando la resorción ósea osteoclástica, además la vitamina D activada también estimula la absorción intestinal del fosfato. (16)

Las posibles formas de aumentar la ingesta de Ca son el uso de suplementos de Ca y la fortificación de los alimentos.

Actualmente las recomendaciones de ingesta de calcio diario son de 1200 mg en total (dieta y suplementos), y 800 UI/ de vitamina D, ver tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones de Ingesta diaria de calcio por edad

Etapa de la vida	Edad	Ingesta recomendada (mg/día)
Infancia a adolescencia	0-6 meses	200
	6-12 meses	260
	1-3 años	700
	4-8 años	1000
	9-13 años	1300
	14-18 años	1300
Adultez	19-50 años	1000
	51-70 años	Mujeres 1200
		Hombres 1000
	Mas de 70 años	1200

Formatos de suplementación con Ca (16):

- Carbonato de calcio: incluido en la mayoría de los medicamentos antiácidos. Cada tableta contiene 200 mg y la mayoría de ellos son masticables. La dosis del carbonato de calcio son 600mg vía oral cada día
- Citrato de calcio: Es más fácilmente absorbible en personas con niveles bajos de ácido gástrico.
- Gluconato cálcico
- Lactato de calcio
- Fosfato de calcio.

Estas tres últimas no son frecuentemente indicadas ya que contienen menos calcio que las dos primeras y no brindan ninguna ventaja.

Evidencia sobre los suplementos de calcio y/o vitamina D como prevención de fracturas por fragilidad ósea.

Reid y Bolland en su revisión narrativa recopilan varios metaanálisis que evalúan el papel del calcio y de la vitamina D, en forma de suplementación dietética recomendada para promover la salud ósea. (15)

Dicha revisión da los siguientes grandes mensajes:

- La mayoría de los estudios observacionales no muestran una relación entre la ingesta de calcio y vitamina D como suplementos y disminución del riesgo de fracturas. Hacen también una comparación con la “paradoja del calcio”, que en estudios epidemiológicos internacionales han mostrado que en regiones con bajo consumo de calcio tienen tasa de fracturas más bajas que en las regiones donde los productos ricos en calcio forman parte importante de la dieta diaria.
- Que el único metaanálisis que mostro diferencias, incluyo estudios donde los sujetos al inicio del ensayo tenían valores de vitamina D menores a los normales porque no recibían el sol y estaban institucionalizados.

Mostrando en dicha revisión que ambos elementos no están directamente proporcional a la prevención o disminución del riesgo de fracturas (15)

Recomendaciones de la Fundación Internacional de la Osteoporosis (IOF)

La Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) recomiendan una dieta diaria balanceada y rica en calcio, ya que el calcio óseo también ayuda a mantener los niveles de calcio en sangre, necesaria para la salud nerviosa y muscular.

Sus recomendaciones están basadas de acuerdo a la edad de cada persona, tomando en cuenta la cantidad de calcio necesaria en cada etapa de la vida. Además, hacen inferencia en que las recomendaciones diarias de ingesta de calcio varían en cada país, como se pudo observar en la tabla 2 previa.

También hacen las recomendaciones de cuáles son las fuentes de calcio en las comidas diarias, entre ellas se sugieren las verduras verdes como el brócoli y las lechugas, frutas como las naranjas e higos, otras comidas como los productos lácteos, frutos secos, incluso, algunas comidas enlatadas como las sardinas.

En los pacientes con intolerancia a la lactosa se recomienda incluir en la dieta: leches sin lactosa, yogurt con cultivos vivos, y algunos quesos duros; para éstos pacientes y los que no puedan obtener suficiente calcio a través de sus dietas, ya que todos ellos son personas de riesgo para desarrollar Osteoporosis por deficiencias de calcio, está recomendada la suplementación de calcio de acuerdo a las recomendaciones médicas con cada individuo con dosis que no pasen de 500-600 mg por día, en combinación con vitamina D.

¿Quiénes deberían tomar suplementos de calcio?

Debido a que el calcio es un mineral necesario toda la vida como ya ha sido discutido previamente, y éste ayuda a prevenir el desarrollo de la osteoporosis en las personas, según éste análisis, se recomienda a nivel mundial que todas las personas a lo largo de la vida y de acuerdo a cada etapa longeva debemos

consumir calcio, idealmente en la dieta diaria, con alimentos que contengan calcio; existen también los suplementos de calcio como ya se ha descrito, y éstos deben siempre ser recomendados por médicos de acuerdo a cada condición de las personas y de quiénes lo necesiten, tomando en cuenta también los efectos secundarios que pueda tener la ingesta extra de calcio, tales como:

- Riesgo de desarrollar cálculos renales.
- Disminución en la absorción de hierro, Zinc, Magnesio y Fósforo.

Evidencia sobre los suplementos de calcio y/o vitamina D como coadyuvante en la curación de fracturas

Fisher y colaboradores han planteado su teoría del modelo del impacto del calcio y la vitamina D en el recambio óseo postraumático

Su teoría la conforma a partir de que:

- a. “Un estado saludable de suministro normal de calcio y nivel de vitamina D satisfactorio conlleva a la curación exitosa de fracturas y la salud esquelética.
- b. El suministro insuficiente de calcio y la reducción de la vitamina D estimulan la resorción ósea osteoclástica inducida por la PTH en el esqueleto no fracturado para garantizar las necesidades de calcio para la mineralización del callo de la fractura, sin embargo, empeoran aún más la salud esquelética.
- c. Un mayor suministro de calcio y suficiente vitamina D satisfacen las necesidades de calcio para la curación de fracturas sin aumentar la movilización de calcio desde sitios esqueléticos no fracturados”. (14). Ver figura 4

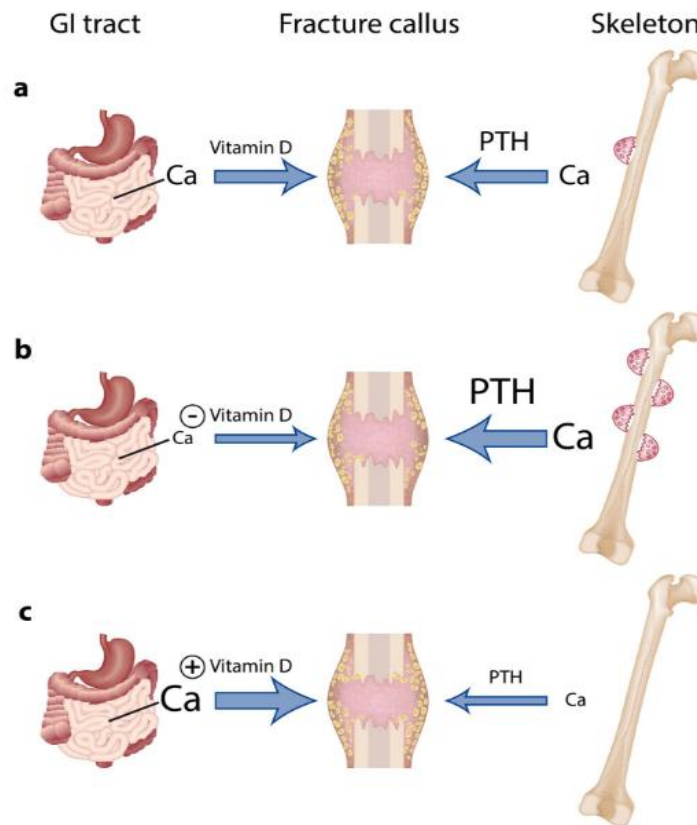


Figura 4. Modelo del impacto del calcio y la vitamina D en el recambio óseo postraumático. (a) Estado saludable; (b) El suministro insuficiente de calcio; (c) Suministro de calcio y suficiente vitamina D (14)

Fisher reconoce en su artículo de revisión narrativa, del 2018, el hecho que al momento no se cuenta con evidencia fuerte para sostener su teoría, ya que al momento que publicaba existían pocos estudios clínicos, y más investigaciones básicas experimentales en bioterios (14)

Entre estos pocos ensayos clínicos existentes, está el de Kolb et al, en su ensayo clínico de un solo brazo, sobre suplementación de calcio en mujeres post menopáusicas con fracturas de muñeca que fueron fijadas internamente, y con diferentes niveles de calcio sérico pre tratamiento, en el que reporta que hubo una mejor formación de callo en las pacientes en que tenían calcio normal al inicio del estudio, con una formación de callo significativamente más alta (553 ± 79

mm² ; p = 0.002), y también hubo un cambio en los niveles séricos de calcio con la suplementación. Por lo cual apoya la importancia de una homeostasis equilibrada del calcio para la formación adecuada de callos óseos, lo que indica la necesidad de una suplementación oportuna de calcio y vitamina D (17).

Siendo esta la base de proposición que estos suplementos vitamínicos, vitamina D y Calcio, pudieran ser utilizados como estrategias farmacológicas para influir en la curación ósea en términos de tiempo hasta la consolidación o calidad del hueso maduro. Aunque al momento también ya se agregan algunos medicamentos como la calcitonina, los anticuerpos monoclonales, y las estatinas (18).

Acexamato de calcio

El acexamato de calcio es una sal cálcica del ácido acexámico, el cual es un ácido aminado derivado del ácido épsilon aminocaproico, desprovisto de la acción fibrinolítica, con efecto regulador sobre la colagenogénesis(19). Administrado por vía oral, el Acexamato de calcio se hidroliza con el ácido clorhídrico liberando ácido acexámico y cloruro de calcio con la subsecuente absorción a nivel de la parte alta de intestino delgado. El ácido acexámico se absorbe bien vía oral alcanzando concentraciones séricas elevadas. Su vida media es de 3 a 4 horas. Se metaboliza en hígado y se elimina por orina. Se desconocen metabolitos activos y su unión a proteínas es menor del 70%. El calcio se absorbe en un 30% de la cantidad total ingerida. Una vez absorbido pasa al plasma sanguíneo, manteniéndose el 50% de lo absorbido en forma de calcio iónico que es el farmacológicamente activo. La dosis diaria del acexamato de calcio es de 5 gramos cada 8 horas y está disponible en presentación granulada. (8,19).

El calcio se distribuye en un 99% en el sistema óseo y el resto en el líquido extracelular en el organismo, especialmente en los músculos y en la piel en forma menor se llega a concentrar en el medio intracelular (8,20). El acexamato de

calcio participa en la acción proteica de la colágena, lo que le permita actuar en los procesos de cicatrización regulando la producción de fibroblastos y la disposición de las fibras de colágeno dentro del mismo proceso biológico natural, pero de manera ordenada(8,19).

Estudios preclínicos.

Yamaguchi et al, realizaron estudio en ratas que fueron inducidas a desarrollar diabetes demostrando la disminución de calcio y fosfatasa alcalina séricas, generando pérdida ósea. Luego en estas administraron sulfato de zinc en unas y acexamato de zinc, demostrando que la administración de acexamato de zinc si tiene un efecto preventivo sobre la pérdida ósea en ratas diabéticas manteniendo la actividad de la fosfatasa alcalina diafisaria y metafisaria, el contenido de ADN y calcio, mientras que el sulfato de zinc no (21)

Igarashi et al, investigaron el efecto del acexamato de zinc en la curación de fracturas de los tejidos diafisarios femorales en ratas. El contenido de calcio y la actividad de la fosfatasa alcalina en los tejidos femoral-diafisarios disminuyeron significativamente en ratas con curación de fracturas. Mientras que al administrar acexamato de zinc oral en las ratas, la actividad de la fosfatasa ácida y alcalina ósea, el calcio, ácido desoxirribonucleico (ADN) y el contenido de proteínas aumentaron notablemente en los tejidos femoral-diafisarios de ratas con consolidación de fracturas. Determinando así que estimula la curación de fracturas de los tejidos femoral-diafisarios en ratas (22)

Ensayos clínicos.

Los únicos ensayos clínicos que están publicados y accesibles son dos Ortiz et al, utilizaron un diseño de ensayo clínico para evaluar la eficacia del ácido acexámico. Dicho estudio presenta un alto riesgo de sesgos y baja precisión. El resultado describe una aceleración en el proceso de consolidación de fracturas en un 30 %, integrando a los pacientes a sus actividades diarias hasta en 3

semanas. No presentan complicaciones en cuando al uso del medicamento y tampoco pacientes con retardo en la consolidación o pseudoartrosis (8).

Quintero et al, al igual que Ortiz, en su tesis utiliza un diseño de ensayo clínico con alto riesgo de sesgos y también baja precisión, en el cual incluye 34 pacientes, reportando una recuperación más rápida al utilizar acexamato de calcio hasta en un 44% superior a las 8 semanas , niega complicaciones en el uso del fármaco y en el grupo de pacientes en el cual se utilizó ninguno presento retardo en la consolidación o pseudoartrosis (20).

Estado de la molécula en el mercado

El acexamato de calcio ya está registrado para su comercialización en México y Guatemala con el nombre de Recoveron Granulado® para la indicación de adyuvancia en la consolidación ósea de fracturas.

Dentro de los eventos adversos reportadas en el uso de ácido acexámico únicamente se encuentra en la presentación tópica que genera una dermatitis alérgica de contacto diseminada al ácido acexámico situación que revierte al suspender el uso del mismo (23). La farmacovigilancia del medicamento en los países donde ya está comercializado no reporta nuevos efectos adversos fuera de los descritos en la ficha técnica del medicamento (Anexo 3 y 4).

En la ficha técnica realizada por la Dirección Nacional de Medicamentos en El Salvador únicamente se reporta intolerancia gástrica ocasional, diarrea o constipación (24).

En vista de la necesidad de conocer el efecto del Recoveron en nuestro medio, se realizo el presente ensayo clínico con el objetivo primario de evaluar la eficacia en la consolidación ósea de la suplementación adyuvante oral de acexamato de calcio contra el carbonato de calcio en fracturas diafisarias de huesos largos sometidos a fijación interna. Y como objetivo secundario conocer la seguridad del

uso del acetato de calcio en población sometida a fijación interna por fracturas diafisarias de huesos largos.

2. Materiales y métodos

Tipo de diseño

Se utilizó un diseño de Ensayo clínico controlado, pragmático, con 2 grupos paralelos, aleatorizado y ciego simple.

Población

- **Población Diana:** pacientes sometidos a fijación interna de fracturas diafisarias de huesos largos.
- **Población de estudio:** pacientes sometidos a fijación interna de fracturas diafisarias de huesos largos en el Hospital Nacional Rosales y Hospital Nacional Santa Teresa a partir del periodo de aprobación del estudio en el 2024.
- **Muestra:**

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes en rango de edad de 18 a 70 años de edad
- ✓ Con fracturas diafisarias de humero, radio, cubito, fémur y tibia.
- ✓ Que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión

- ✓ Presencia de enfermedades sistémicas que afectan la consolidación (diabéticos, artritis reumatoidea, insuficiencia renal)
- ✓ Fumadores
- ✓ Con consumo crónico de esteroides
- ✓ Con consumo de drogas ilícitas
- ✓ Con consumo de suplementos para mejora de funcionamiento físico
- ✓ Con fracturas anteriores en el mismo hueso a tratar
- ✓ Con pseudoartrosis
- ✓ Fractura expuesta

Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico disponible como calculadora en línea en <https://fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/determinacion-tamano-muestral/#4sec4> de comparación de medias, utilizando nivel de significación (confianza) del 95% para hipótesis bilateral, con un poder del 80%, con una precisión de 10. Debido a la falta de datos para la diferencia, mezclamos el estudio de Quintero, en el cual a la semana 8 el 100% del grupo experimental había consolidado (18 sujetos) y para el grupo control se utilizó la tasa de falta de consolidación reportada a nivel internacional del 5 al 10% a la semana 24 y con los mismos datos de Quintero de consolidación total del grupo control a la semana 16 (diferencia de 8 semanas), y con una proporción esperada de pérdidas del 15.96% se obtuvo una muestra ajustada a pérdidas de 74. (Figura 5).

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS							
2	(Se pretende comparar si las medias son diferentes)							
3								
4	Indique número del tipo de test							
5	Tipo de test (unilateral o bilateral)				2	BILATERAL		
6								
7	Nivel de confianza o seguridad (1- α)				95 %			
8								
9	Poder estadístico				80 %			
10								
11	Precisión (d)				8.00			
12	(Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar, datos cuantitativos)							
13								
14	Varianza (S ²)					256.00		
15	(De la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia)							
16								
17	TAMAÑO MUESTRAL (n)				63			
18								
19	EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS							
20								
21	Proporción esperada de pérdidas (R)				15 %			
22								
23	MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS				74			
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								

Beatriz López Calviño
 Salvador Pita Fernández
 Sonia Pértega Díaz
 Teresa Seoane Pillado
 Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
 Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Figura 5. Captura de pantalla, durante el Cálculo del tamaño de la muestra

Identificación de la muestra

Los pacientes fueron identificados y tamizados cuando consultaron en emergencia, donde se hace el diagnóstico y se da plan de tratamiento. Como el tratamiento es quirúrgico en todas las fracturas diafisarias en adultos, se ingresan a selección mientras se encuentra cama en hospitalización. Se realiza el protocolo de rutina de preparación preoperatoria: indicación de exámenes necesarios, evaluaciones prequirúrgicas y se les pide 2 donantes de sangre. Al estar listo para el procedimiento se programa según cupo quirúrgico y permanecen ingresados ese tiempo. En ese momento de asignación de cupo se realizó la identificación del paciente y se tamizo para ver si cumple criterios de inclusión y no tenga criterios de exclusión. Una vez confirmado los criterios, se le invito a participar en el estudio y mostrar su voluntad a través de consentimiento informado.

Método de aleatorización

Para el presente estudio se utilizó el método de asignación aleatoria simple, creando los números aleatorios para la asignación utilizando el software libre Research Randomizer, disponible en la web en <https://www.randomizer.org/#randomize>, se solicitó la creación de dos conjuntos de números únicos, de 37 pacientes cada uno.

Con el listado de números, se solicitó a una persona independiente al estudio y ajena al mismo, que prepare sobres cerrados y sellados ordenándolos, siguiendo el listado obtenido por el generador en una caja que fue protegida por el investigador. Una vez el paciente fue identificado, que había firmado el consentimiento informado y operado, iniciado la vía oral, y justo antes de que correspondiera la primera dosis se incluyó al paciente al estudio y se realizó la aleatorización sacando el sobre que corresponde en orden de colocación.

Luego se procedió a darle la medicación que corresponda según el resultado en el sobre cerrado.

Todo el resto de medicación, analgésicos, recomendaciones dietéticas y de fisioterapia fueron similares para ambos grupos.

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	MEDIDA DE LA VARIABLE	Fuente	Análisis de la variable
Edad	Período de tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Edad en números continuos en años	Hoja de identificación del paciente en expediente	Variable cuantitativa
Sexo	Determinación biológica del género.	Femenino Masculino	Hoja de identificación del paciente en expediente	Variable categórica
Miembro afectado	Miembro donde anatómicamente se ubica la fractura	Superior derecho Superior izquierdo Inferior derecho Inferior izquierdo	Del expediente en SIS	Variable categórica
Traumas concomitantes	Existencia de traumas asociadas a la fractura	Si No	Del expediente en SIS	Variable categórica
Tipo de fractura	Clasificación de las fracturas según la causa y el trazo de esta.	Transversa Oblicua Espiral Conminuta	Radiografía leída por ortopedista y plasmada en el expediente	Variable categórica
Tipo de cirugía	Según el método de fijación escogido	Intramedular Extramedular	Reporte operatorio del	Variable categórica

	para cada paciente		expediente en SIS	
Fecha de cirugía	Indicación del tiempo en que se hace o sucede la cirugía.	Día del año que fue intervenido quirúrgicamente	Del expediente en SIS	Variable cuantitativa
Intervención	Grupo al que fue asignado	A= acexamato de calcio B= carbonato de calcio	En bitácora/cuaderno de recolección de datos del paciente	Variable categórica
Fecha de visita	semanas postquirúrgicas	2 semanas Post operatorias 4 semanas postoperatorias 6 semanas postoperatorias	En cuaderno de recolección de datos del paciente	Determinación para análisis de la variable evaluada en dicha fecha
Consolidación ósea	Existencia de callo óseo	1- sin callo, 2- callo presente sin puente, 3- callo puente con línea de fractura visible, 4- línea de fractura no visible (remodelado)	Escala mRUS con rayos x a las 2,4 y 6 semanas y escrito luego en el expediente	Variable categórica ordinal
Presencia de Evento adverso medicamentoso	Efecto no deseado del tratamiento	Si No	Tomado directamente del paciente y	Variable categórica dicotómica

			escrito en Expediente	
Cual evento adverso	Descripción del evento adverso medicamentoso presentado	Abierta	Tomado directamente del paciente y escrito en Expediente	Variable categórica
Presencia de complicaciones	Cualquier desviación del curso normal esperado del tratamiento	Si No	Tomado directamente del paciente y escrito en Expediente	Variable categórica dicotómica
Cual complicación presento	Descripción de la desviación presentada por el paciente	Infección Retardo en la consolidación Pseudoartrosis	Tomado directamente del paciente y escrito en Expediente	Variable categórica

Intervenciones a comparar.

Acexamato de calcio: El acexamato de calcio es una sal cálcica del ácido acexámico, el cual es un ácido aminado derivado del ácido épsilon aminocaproico, desprovisto de la acción fibrinolítica, con efecto regulador sobre la colagenogénesis (19). Se indicó 1 sobre granulado vía oral de 5 gramos cada 8 horas por dos semanas.

Carbonato de calcio: Es un suplemento de calcio ampliamente utilizado (25). Se indicó 1 tableta de 600mg vía oral cada día por seis semanas.

Seguimiento de los pacientes y métodos de recogida de datos

El resultado primario fue el tiempo de consolidación ósea: se determinó por la comparación cronológica de radiografías secuenciales que arrojan un mínimo de

3 de 4 cortezas puenteadas, junto con una correlación clínica adecuada (3) y se midió a partir del día de la cirugía hasta que se obtuvo la consolidación. El paciente fue convocado a una consulta ortopédica y allí fue evaluado posterior a las 2, 4 y 6 semanas post quirúrgicas para evaluar la evolución del proceso radiológico de consolidación de la fractura según la escala mRUS por un médico no participante en el estudio.

Cegamiento: El personal médico que evaluó a los sujetos según la escala mRUST desconoció a que grupo pertenecía cada sujeto (evaluador ciego). Cada médico evaluador ingreso los datos recogidos en cada evaluación a la hoja de recolección de datos que esta anexa al expediente y en el expediente.

Posteriormente el investigador retomo el dato y termino de llenar la hoja del cuaderno de recolección de datos correspondiente. Y le dejo cita para la visita siguiente. Posterior al seguimiento de cada paciente se vaciaron los datos en hoja de Excel.

Medidas a tomadas frente a eventos adversos

Dependiendo del evento adverso presentado por el paciente se realizó interconsulta con la especialidad correspondiente y la suspensión del medicamento. Además del reporte del evento según su severidad, y el análisis de causalidad a quien corresponda, en este caso al CEIS que evaluó el protocolo presente.

Manteniendo las definiciones de:

Evento adverso

Evento adverso severo relacionado y esperado y evento adverso severo no relacionado y no esperado (SUSAR).

Entrada y gestión informática de los datos

Toda la información fue recopilada inicialmente en hoja y cuaderno de recolección de datos; luego fue vertida en una hoja de cálculo de Excel.

Análisis estadístico

El estudio se realizará con 74 pacientes que hayan sufrido fracturas diafisarias de huesos largos, intervenidos quirúrgicamente con osteosíntesis intra o extramedular, que además cumplan los criterios de inclusión y exclusión del estudio, manteniendo un nivel de significancia estadística del 0.05 y un poder del estudio del 80%, teniendo de base una hipótesis nula bilateral.

Se realizará un análisis por intención de tratar.

Análisis intermedios. Se realizó un análisis intermedio, al final del primer trimestre, utilizando el método de Pocock o el mismo alfa, por lo que la significancia estadística se dividirá:

Primer análisis: con nivel de significancia estadística de 0.0294

Último análisis: con nivel de significancia estadística de 0.0294 al terminar de recolectar la muestra.

Se realizó solo uno con 38 pacientes (50% de los pacientes) debido a la seguridad mostrada por ambos productos en farmacovigilancia.

Las características de ambos grupos se presentarán en estadística descriptiva y luego se realizará la estadística analítica para contraste de hipótesis: para la estadística inferencial se obtuvo primero el cálculo de normalidad a través del Test de Normalidad de Shapiro Wilk, como la distribución fue paramétrica se utilizó el Test t de Student o ANOVA para comparar más de dos grupos. Si la distribución hubiera resultado no paramétrica se utilizaría el test de U de Mann-Whitney para dos grupos o test de Friedman para más de dos grupos. Se utilizó el test de Fisher para el análisis de variables cualitativas

Se utilizó el programa estadístico JAMOVI de libre uso, versión 2.3.28 importando la base de Excel previamente llenada.

Todo esto para evaluar nuestra hipótesis que, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura diafisaria de huesos largos, la administración de acetato de calcio, a dosis diaria de 14 g por 15 días, es igual a la administración de carbonato cálcico en el tiempo de consolidación ósea.

El estudio fue presentado para evaluación ética y aprobado previo su realización.

3. Resultados

Se incluyó un total de 38 pacientes, quedando divididos en dos grupos según la asignación aleatoria a 19 pacientes en acexamato de calcio (Acex Ca) y 19 pacientes a carbonato de calcio (Car Ca). Ambos grupos fueron similares con respecto a sus características demográficas y clínicas como se puede observar en la tabla 3.

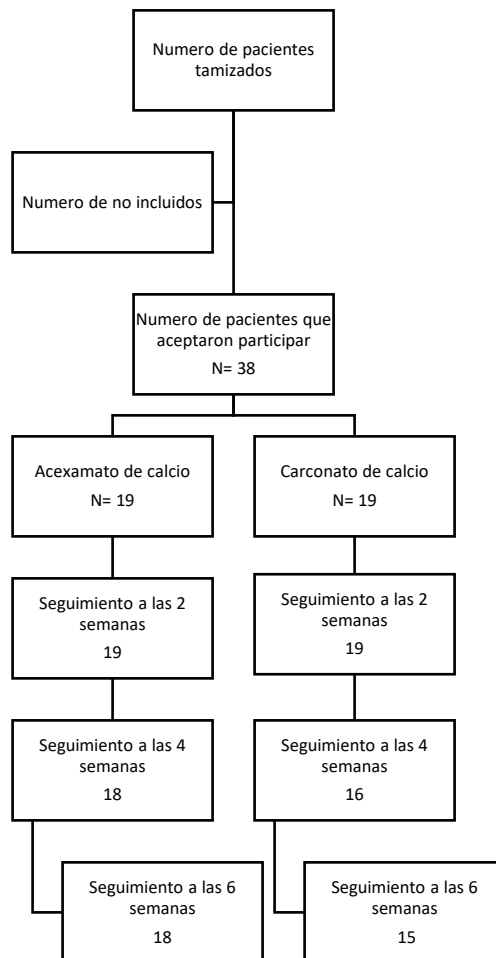
Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes en ambos grupos

Variables	Grupo Acex Ca N= 19	Grupo Car Ca N=19	p
Sexo			
Femenino	10	7	0.328
Masculino	9	12	
Edad			
Mediana	24	25	0.638
Rangos	18-70	18-69	
Miembro afectado			
Miembro inferior derecho	11	5	0.126
Miembro inferior izquierdo	2	7	
Miembro superior izquierdo	3	5	
Miembro superior derecho	3	2	
Hueso afectado			
Tibia	9	8	0.558
Fémur	4	4	
Radio	4	3	
Cubito	1	4	
Húmero	1	0	
Tipo de fractura			
Oblicua	6	9	0.504
Transversa	6	7	
Conminuta	4	2	
Espiral	3	1	

Tipo de cirugía			
Intramedular	11	9	0.516
Extramedular	8	10	
Traumas concomitantes			
No	19	18	0.311
Si	0	1	

Evaluación de la eficacia

En el seguimiento de los pacientes se tuvo pérdidas de seguimiento de la siguiente forma, ver figura 6.



Seguimiento a las 2 semanas

En la evaluación a las 2 semanas, se mantenía el 100% de los pacientes incluidos. No se observaron diferencias en la consolidación entre ambos grupos.

Tabla 4. Control a las 2 semanas posterior a la cirugía

Variable de éxito consolidación según escala mRust	Grupo Acex Ca N= 19	Grupo Car Ca N=19	p
AP cortical anterior formación de callo			
Ausente	6	8	0.619
Presente	11	8	
Puente	2	3	
AP cortical anterior línea de fractura			
Visible	19	19	NS
AP cortical posterior formación de callo			
Ausente	6	11	0.118
Presente	13	7	
Puente	0	1	
AP cortical posterior línea de fractura			
Visible	19	19	NS
Lateral cortical media formación de callo			
Ausente	5	10	0.05
Presente	14	7	
Puente	0	2	
Lateral cortical media línea de fractura			
Visible	19	19	NS
Lateral cortical lateral formación de callo			
Ausente	10	9	0.529
Presente	8	10	
Puente	1	0	
Lateral cortical lateral línea de fractura			
Visible	19	19	NS
Puntaje mRust			
Mediana	7	6	0.464
Rangos	4-10	4-10	
Eventos adversos			
No	18	19	0.311
Si	1	0	

Se reporta únicamente un efecto adverso de proceso diarreico con acexamato de calcio, por lo que la paciente discontinuo el medicamento.

Seguimiento a las 4 semanas

Para el seguimiento de las 4 semanas posterior al procedimiento quirúrgico se perdieron 3 pacientes en el grupo de carbonato de calcio, 2 por presentar infecciones del sitio operatorio y 1 por abandono y 1 paciente en el grupo de acexamato de calcio por el efecto adverso antes mencionado.

No se encontró ninguna diferencia estadística entre los resultados de ambos grupos.

Tabla 5. Control a las 4 semanas posterior a la cirugía.

Variable de éxito consolidación según escala mRust	Grupo Acex Ca N= 18	Grupo Car Ca N=16	p
AP cortical anterior formación de callo			
Ausente	0	2	0.331
Presente	10	7	
Puente	7	7	
Remodelación	1	0	
AP cortical anterior línea de fractura			
Visible	17	16	0.339
Invisible	1	0	
AP cortical posterior formación de callo			
Ausente	2	1	0.327
Presente	7	11	
Puente	8	4	
Remodelación	1	0	
AP cortical posterior línea de fractura			
Visible	17	16	0.339
Invisible	1	0	
Lateral cortical media formación de callo			
Ausente	1	2	0.491
Presente	8	9	
Puente	9	5	
Remodelación	0	0	
Lateral cortical media línea de fractura			

Visible	18	16	NS
Lateral cortical lateral formación de callo			
Ausente	1	1	0.352
Presente	7	10	
Puente	10	5	
Remodelación	0	0	
Lateral cortical lateral línea de fractura			
Visible	18	16	NS
Puntaje mRust			
Media*	9.89	8.87	0.130
DS	1.75	2.03	
Eventos adversos			
No	0	0	NS
Si	0	0	

Seguimiento control a las 6 semanas postoperatorio.

A las 6 semanas se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje global de mRust con el grupo de Acexamato obteniendo mayor puntaje. Ver tabla 6.

Tabla 6. Control a las 6 semanas posterior a la cirugía.

Variable de éxito consolidación según escala mRust	Grupo Acex Ca N= 18	Grupo Car Ca N=15	p
AP cortical anterior formación de callo			
Presente	2	5	0.196
Puente	10	8	
Remodelación	6	2	
AP cortical anterior línea de fractura			
Visible	12	13	0.182
Invisible	6	2	
AP cortical posterior formación de callo			
Presente	3	8	0.070
Puente	11	6	
Remodelación	4	1	

AP cortical posterior línea de fractura			
Visible	14	14	0.215
Invisible	4	1	
Lateral cortical media formación de callo			
Ausente	1	0	0.207
Presente	3	7	
Puente	13	8	
Remodelación	1	0	
Lateral cortical media línea de fractura			
Visible	17	15	0.354
Invisible	1	0	
Lateral cortical lateral formación de callo			
Presente	0	4	0.064
Puente	16	10	
Remodelación	2	1	
Lateral cortical lateral línea de fractura			
Visible	16	14	0.658
Invisible	2	1	
Puntaje mRust	12.2	10.7	0.011
	1.47	1.72	
Eventos adversos			
No	18	15	0.367
Si	1	0	

4. Discusión

La consolidación ósea de fracturas diafisarias de huesos largos representa un proceso biológico complejo, influenciado por múltiples factores mecánicos, metabólicos y celulares. La búsqueda de fármacos que contribuyan de forma significativa a acelerar y optimizar dicho proceso ha motivado múltiples investigaciones, siendo el acexamato de calcio una de las moléculas recientemente propuestas por su potencial efecto regulador sobre la colagenogénesis y su participación en los procesos de regeneración tisular. En este contexto, el presente ensayo clínico tuvo como finalidad comparar la eficacia del acexamato de calcio frente al carbonato de calcio como coadyuvante en la consolidación ósea de fracturas diafisarias tratadas con fijación interna.

Los resultados obtenidos en los tres puntos de evaluación (2, 4 y 6 semanas) reflejan una evolución progresiva en la formación de callo óseo en ambos grupos, sin embargo, se identificó una tendencia sostenida a una consolidación más avanzada en el grupo tratado con acexamato de calcio, evidenciada particularmente en el seguimiento a las seis semanas, donde se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje mRUST (12.2 vs. 10.7; $p = 0.011$). Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que implica un mayor grado de formación ósea y remodelación en un tiempo más corto, lo cual podría tener implicaciones directas en la funcionalidad, rehabilitación y reintegración temprana del paciente a sus actividades habituales.

La superioridad observada en el grupo acexamato no se limitó exclusivamente al puntaje global, sino que también fue observable en la calidad de los hallazgos radiográficos, con mayor frecuencia de corticales puenteadas y presencia de remodelación ósea, particularmente en la cortical medial y posterior. Estos hallazgos coinciden con la base planteada en el protocolo de investigación, donde se fundamenta que el acexamato de calcio, además de ser una fuente de

calcio, ejerce un efecto bioactivo sobre la síntesis y organización del colágeno, acelerando así las fases iniciales y media del proceso de consolidación.

Es importante destacar que, a pesar de que las diferencias entre grupos no fueron significativas en los primeros controles (semana 2 y 4), lo cual puede ser explicado por el tamaño de muestra pequeño (error beta), el patrón de evolución radiográfica favoreció de forma constante al grupo experimental, lo cual refuerza la hipótesis de una acción progresiva y sostenida del acexamato en la reparación ósea. Estos resultados son coherentes con estudios previos realizados en modelos animales, donde se observó un aumento en la actividad osteoblástica, fosfatasa alcalina y contenido mineral óseo en tejidos diafisarios tratados con acexamato, así como con ensayos clínicos preliminares de baja escala que reportaron una reducción del tiempo de consolidación sin incremento en la incidencia de complicaciones.

Estos resultados rechazan la hipótesis nula de igualdad planteada en el protocolo, considerando al acexamato de calcio como una medicación potencialmente beneficiosa por su efecto regulador en la colagenogénesis y su participación en la regeneración tisular, a pesar que al momento no se cuenta con evidencia científica fuerte que lo sostenga. El mecanismo de acción propuesto, a través de la estimulación ordenada de fibroblastos y la producción de colágeno, permite suponer que el fármaco no solo aporta calcio como materia prima para la mineralización, sino que también modula favorablemente el entorno biológico del foco de fractura.

En base a estudios previos como los de Ortiz y Quintero, que mostraban beneficios clínicos en el uso del acexamato de calcio, pero que eran estudios con alto riesgo de sesgos, el presente trabajo en el cual se intentan controlar estos sesgos, pero se tiene la limitante del tamaño de muestra al momento, permitirá una mayor validez interna de los resultados con un diseño experimental aleatorizado y con cegamiento del evaluador. Además, la utilización de la escala

mRUST como herramienta objetiva de evaluación radiográfica añadió solidez al seguimiento, al permitir cuantificar de forma estandarizada el avance de la consolidación ósea en los pacientes incluidos.

Respecto a la seguridad del tratamiento, no se presentaron eventos adversos graves relacionados al acexamato de calcio. Solo se registró un caso aislado de diarrea leve, autolimitada. Este hallazgo refuerza lo reportado en la literatura respecto a la baja incidencia de efectos secundarios significativos en el uso oral del fármaco.

No obstante, deben considerarse algunas limitaciones del estudio, entre ellas que al momento se puede considerar la presentación de un análisis intermedio ya que no se ha terminado de alcanzar el tamaño muestral calculado para contar con un adecuado poder, lo que puede reducir la potencia estadística para detectar diferencias más sutiles. Asimismo, la pérdida de seguimiento de un grupo de pacientes durante el transcurso de las semanas podría introducir cierto grado de sesgo en el mismo. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores y justifican la continuación del estudio hasta alcanzar el tamaño muestral propuesto, con el fin de confirmar de manera robusta los hallazgos preliminares.

Los datos obtenidos en esta primera fase del estudio sugieren que el acexamato de calcio podría constituirse como una alternativa eficaz y segura en la aceleración de la consolidación ósea en pacientes con fracturas diafisarias sometidas a fijación interna. De mantenerse esta tendencia en una muestra más amplia, el fármaco podría ser considerado como parte del esquema terapéutico habitual en este tipo de lesiones, favoreciendo a una recuperación más rápida y funcional para los pacientes.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los investigadores de este estudio.

5. Referencias bibliográficas

1. AO Principles of Fracture Management [Internet]. [citado 10 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.aofoundation.org/what-we-do/education/topic-areas/publishing-and-faculty-support-media/ao-principles-of-fracture-management>
2. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, Marsh JL, Tilp S, Schnettler R, et al. Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury*. junio de 2014;45 Suppl 2:S3-7.
3. Schwarzenberg P, Darwiche S, Yoon RS, Dailey HL. Imaging Modalities to Assess Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. junio de 2020;18(3):169-79.
4. Fisher JS, Kazam JJ, Fufa D, Bartolotta RJ. Radiologic evaluation of fracture healing. *Skeletal Radiol*. marzo de 2019;48(3):349-61.
5. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. diciembre de 2005;36(12):1392-404.
6. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol*. octubre de 2008;19(5):459-66.
7. Mick P, Fischer C. Delayed Fracture Healing. *Semin Musculoskelet Radiol*. junio de 2022;26(3):329-37.
8. Ortiz S, Arturo M. Uso de ácido acexámico como coadyubante en la consolidación de las fracturas diafisarias de tibia tratados con clavo intramedular comparación radiográfica contra enclavado intramedular forma convencional sin ácido acexámico, en pacientes de ortopedia y traumatología del C.H.M.H. enero de 2009 [citado 3 de enero de 2024]; Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/563>
9. Ekegren CL, Edwards ER, de Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture. *Int J Environ Res Public Health*. diciembre de 2018;15(12):2845.
10. Panteli M, Vun JSH, Pountos I, J. Howard A, Jones E, Giannoudis PV. Biological and molecular profile of fracture non-union tissue: A systematic review and an update on current insights. *J Cell Mol Med*. febrero de 2022;26(3):601-23.

11. Hodgson H, Giannoudis PV, Howard A. Fracture non-union; what are the current perceived challenges among clinicians? *Injury*. 1 de diciembre de 2022;53(12):3865-6.
12. Kizkapan TB, Misir A, Oguzkaya S, Ozcamdalli M, Uzun E, Sayer G. Reliability of radiographic union scale in tibial fractures and modified radiographic union scale in tibial fractures scores in the evaluation of pediatric forearm fracture union. *Jt Dis Relat Surg*. 2021;32(1):185-91.
13. Plumarom Y, Wilkinson BG, Willey MC, An Q, Marsh L, Karam MD. Sensitivity and specificity of modified RUST score using clinical and radiographic findings as a gold standard. *Bone Jt Open*. 30 de septiembre de 2021;2(10):796-805.
14. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater*. 22 de junio de 2018;35:365-85.
15. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients*. 7 de abril de 2020;12(4):1011.
16. Karp HJ, Ketola ME, Lamberg-Allardt CJE. Acute effects of calcium carbonate, calcium citrate and potassium citrate on markers of calcium and bone metabolism in young women. *Br J Nutr*. noviembre de 2009;102(9):1341-7.
17. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, et al. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg*. febrero de 2013;133(2):187-92.
18. Migliorini F, Cocconi F, Vecchio G, Schaefer L, Koettnitz J, Maffulli N. Pharmacological agents for bone fracture healing: talking points from recent clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(9):855-65.
19. Leal Villeda C. Evaluación fisicoquímica y biofarmacéutica del ácido 6-acetoamidoheptanoico. 3 de mayo de 2019 [citado 21 de enero de 2024]; Disponible en: <http://tesis.ipn.mx/xmlui/handle/123456789/27050>
20. Quintero Rodríguez CH. Acexamato de calcio como coadyuvante en el tratamiento de las fracturas de extremidades estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego [Internet]. Universidad Veracruzana. Especialidades Médicas. Región Veracruz; 2005 [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/>

21. Yamaguchi M, Uchiyama S. Preventive effect of zinc acexamate administration in streptozotocin-diabetic rats: Restoration of bone loss. *Int J Mol Med*. noviembre de 2003;12(5):755-61.
22. Igarashi A, Yamaguchi M. Stimulatory effect of zinc acexamate administration on fracture healing of the femoral-diaphyseal tissues in rats. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1 de abril de 1999;32(4):463-9.
23. Reis AMS, Silva R, Pignatelli J. Allergic contact dermatitis to acexamic acid. *Contact Dermatitis*. abril de 2008;58(4):241-2.
24. Fichas técnicas para productos farmacéuticos [Internet]. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://expedientes.medicamentos.gob.sv/productos/consultarficha?idProducto=eyJpdil6lll5VVwvUU53N0hIVG5Nck1kNm9qdGN3PT0iLCJ2YWx1ZSI6lks0SDZCODBmK3NoQVo1VDhxeMrcIB2TTZaK0grOEhXNzhOWHdvZGpDbEE9liwibWFjIjoINjQ4YjA3ODNjMTE1MzQ3MwIwMWNhN2VjMThmNjEwMWEzNzk4Y2ZiMTJmZmE4ZjA1YTZlZTEwYjEwY2FhMGRiZCJ9>
25. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ, Palacios S, Ciria-Recasens M, Fernández-Pareja A, Carbonell-Abella C, et al. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss. *Climacteric*. 3 de mayo de 2020;23(3):252-8.
26. Calcium recommendations [Internet]. Osteoporosis.foundation. [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/calcium-recommendations>.
27. Suplementos de calcio [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007477.htm>