

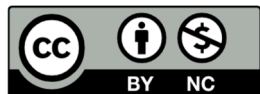
Distefano, Natalia

“Prevención del retardo de consolidación ósea en edad avanzada”

2020

Instituto: Ciencias de la Salud

*Carrera: Licenciatura en Kinesiología y
Fisiatría*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución – no comercial 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Distefano, N. (2020) *Prevención del retardo de consolidación ósea en edad avanzada* [tesis de grado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



TESINA

Presentado para solicitar su inscripción
en el marco normativo vigente de la carrera de
LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA

Título:

“Prevención del retardo de consolidación ósea en edad avanzada”

Autor/a:

Distefano, Natalia.

Legajo 7633

Director/a:

Dra. Petinelli Adriana Claudia

Fecha de Presentación: 9/11/2020

ÍNDICE

I-	INTRODUCCIÓN	3
II-	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
III-	OBJETIVOS	5
a.	Objetivo general	5
b.	Objetivos específicos.....	5
IV-	JUSTIFICACIÓN	6
V-	MARCO TEÓRICO	7
A.	Bases fisiológicas de la consolidación y la fisiopatología del retardo de consolidación de la misma.	7
i-	Fisiología del hueso y el proceso de consolidación.	7
ii-	Fisiopatología del retardo de consolidación en la edad avanzada.	11
B.	Factores de riesgo	14
i-	Envejecimiento	15
ii-	Carencia de vitamina D en adultos mayores	15
iii-	Osteoporosis	17
iv-	Diabetes	19
v-	Tabaquismo	21
C.	Tratamiento médico y kinésico para la formación osteogénica	23
i-	Terapia farmacológica sistémica	23
ii-	Estimulación biofísica de la consolidación de las fracturas.....	26
iii-	Tratamiento kinésico	31
D.	Influencia del ejercicio físico en la estimulación de formación de hueso	33
VI-	METODOLOGÍA	38
VII-	ANÁLISIS DE CONTEXTO.....	40
a.	Plataforma vibratoria	40
b.	LIPUS.....	41
c.	PEMF	42
d.	Actividad física	43
e.	Tratamiento médico	44
f.	Cuadro comparativo	46
VIII-	RESULTADOS	49
IX-	CONCLUSIONES	51
X-	BIBLIOGRAFÍA	53

ABREVIATURAS

AFF: Fracturas femorales atípicas

COX₂: Ciclooxigenasa

DMO: Densidad Mineral Ósea

DM: Diferencia Media Estandarizada

HydrOS: Ejercicio Acuático de alta intensidad

IC: Intervalo de confianza

LIPUS: Low Intensity Pulsed Ultrasound

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEFM: Pulsed Electromagnetic Fields

PTH: Parathormona

PV: Plataforma vibratoria

25OHD: 25-hidroxivitamina D o calcidiol

I- INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la población de edad avanzada comenzó a ser foco de atención en el sistema de salud (1). Esto se debe a que se ha producido un gran crecimiento de la población en general y con ello se contrajo un aumento de la esperanza de vida; y, dicha eventualidad se acompañó de nuevas problemáticas para abarcar que aún no están del todo resueltas. (2)

Se ha observado que una de las problemáticas que más aqueja a esta población son los riesgos de producirse fracturas de baja energía por fragilidad, debido a distintos factores que predisponen al fallo del sistema musculoesquelético.

Acompañado a este dilema se encuentra un gran porcentaje de personas de esta edad que contraen un retardo de consolidación y con ello consecuencias que afectan al individuo y al sistema de salud. (3)

Es de gran importancia destacar los factores de riesgo para dicha alteración del proceso de consolidación. Los cuales pueden ser dependientes del paciente, como independientes del mismo. Los que toman relevancia en esta investigación son los primeros, ya que los factores independientes hacen referencia al patrón de fractura, ubicación, desplazamiento, grado de pérdida ósea, entre otros; los cuales tendrán mayor resolución o relación con un tratamiento quirúrgico. Por su parte, los factores dependientes (factores biológicos), los cuales se expondrán en este trabajo incluyen: la edad avanzada; diversas comorbilidades médicas, como ser la osteoporosis o la diabetes; el tabaquismo y la deficiencia nutricional de vitamina D. (3, 4)

La suma de estas cuestiones expone a dicho paciente a nuevas complicaciones y consecuencias a largo plazo, tales como: discapacidad física, aumento de dolor, problemas de salud mental, costos de tratamiento médico, así como un retorno más lento a la recuperación de actividades de la vida diaria, falta de autonomía, entre otras cuestiones.

En consecuencia, a lo mencionado es relevante conocer el tratamiento actual aplicado para esta alteración en la consolidación, realizado tanto por los médicos como así también el tratamiento kinésico abocado a la estimulación del callo óseo a partir de la fisioterapia y el trabajo con ejercicios terapéuticos basados en las distintas leyes biomecánicas del crecimiento óseo.

De igual modo, se considera la necesidad de investigar la influencia del ejercicio físico

sobre la densidad de la masa ósea como posible herramienta de prevención para una alteración de la consolidación, siendo coadyuvante del tratamiento médico y rehabilitador. Cabe destacar la importancia de las condiciones físicas del paciente previas a la fractura, tales como la fuerza, el equilibrio y la coordinación; dado que la falta de dichas aptitudes puede generar caídas en los pacientes añosos y conllevar a las fracturas mencionadas. Siendo un factor fundamental en la rehabilitación integral trabajar en ello.(5, 6)

II- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

A partir de lo expuesto, en este trabajo se busca revisar las bases fisiopatológicas, los factores de riesgo y los tratamientos aplicados en la actualidad sobre el retardo de consolidación en pacientes de edad avanzada; con el propósito de optimizar la intervención en esta población.

Es entonces que la pregunta de investigación que se plantea es la siguiente: *¿Es posible disminuir la incidencia del retardo de consolidación ósea en pacientes de edad avanzada a partir de un programa de prevención?*

III- OBJETIVOS

a. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo de investigación es realizar una revisión bibliográfica sobre cómo abordar la prevención del retardo de consolidación ósea en pacientes de edad avanzada, a partir del análisis de los factores de riesgo.

b. Objetivos específicos

- Desarrollar la fisiopatología del retardo de consolidación.
- Describir los factores de riesgo del retardo de consolidación en pacientes de edad avanzada.
- Señalar el tratamiento médico y kinésico que se realiza en la actualidad para estimular la formación osteogénica, una vez presente la fractura.
- Identificar la influencia del ejercicio físico en la estimulación de formación de hueso, como prevención de fracturas o un retardo en caso de que exista dicha fractura.
- Analizar diferentes estrategias que disminuyan los factores de riesgo que influyen en el retardo de consolidación.

IV- JUSTIFICACIÓN

Los trastornos de curación de fracturas presentan un proceso fisiológico complejo que afectan negativamente la calidad de vida del paciente, principalmente en la edad avanzada. Así mismo, resultan en altos costos de atención médica, tanto por el uso de insumos como el tiempo que requieren la rehabilitación y recuperación posterior al trauma ocurrido. Sumado a esto, se presentan complicaciones a causa del tiempo ocurrido sin restablecer las habilidades motoras previas, alteradas por la inmovilización prolongada. Algunas de dichas complicaciones pueden ser: discapacidad física por alteración de otros sistemas del cuerpo, dolor prolongado y acentuado, rigidez, potenciación de enfermedades concomitantes, problemas de salud mental, entre otros. Por lo tanto, es esencial identificar estrategias para acelerar la tasa de curación, evitando retrasos en las uniones y no uniones, en aquellos pacientes que presentan riesgos a generarlo.

Es por esto, que este trabajo busca encontrar evidencia sobre la prevención del retardo de consolidación en pacientes fracturados de edad avanzada, a partir del reconocimiento de los pacientes con factores de riesgos, y así poder limitar las consecuencias propias de las consolidaciones tardías en la población mencionada, con estrategias clínicas que puedan disminuir la incidencia. Al mismo tiempo, se busca conocer cómo la actividad física puede, en los pacientes de edad avanzada con predisposición a distintas patologías, mejorar las condiciones óseas para afrontar una caída o un trauma, con la finalidad de reducir los riesgos posteriores por una mala calidad ósea.

V- MARCO TEÓRICO

A. Bases fisiológicas de la consolidación y la fisiopatología del retardo de consolidación de la misma.

Luego de conocer la problemática que aqueja a este trabajo, a continuación, se busca esclarecer y contextualizar sobre los principios básicos de la fisiología de las fracturas y su proceso de reparación. Exponiendo breve definición, descripción de etapas y signos físicos en pacientes a fin de dar a conocer el proceso normal y así comprender mejor los trastornos y alteraciones que presentan.

i- Fisiología del hueso y el proceso de consolidación.

La reparación ósea en una fractura es un proceso fisiológico complejo (Figura 1). Existen distintos caminos: un proceso reparativo normal donde se conforma nuevo hueso con propiedades estructurales y mecánicas similares a las del hueso original, o bien se puede sufrir alguna alteración de cualquiera de las distintas etapas que conforman el proceso dando lugar a una consolidación tardía como así también una falta de unión de los segmentos de hueso fracturados (7). Para tratar los trastornos de la consolidación, se debe mencionar de forma breve cómo se produce dicho proceso de manera normal.

El hueso es dinámico debido a que presenta la capacidad de: auto repararse; modificarse con el envejecimiento, volviéndose más rígido con menor ductilidad; y de cambiar con una inmovilización prolongada, debilitándose. Las propiedades materiales del mismo disminuyen con el envejecimiento por lo cual remodela su geometría para aumentar el área del momento de inercia y así disminuir el estrés de la inflexión. (8)

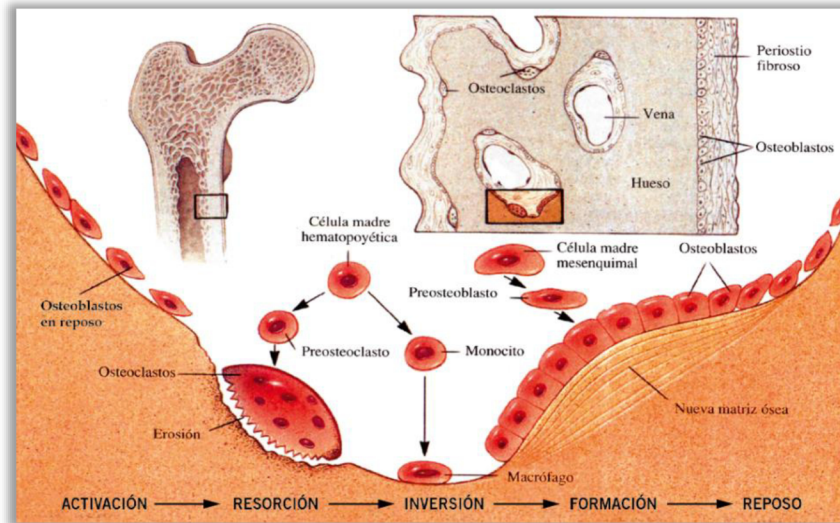


Figura 1. Fisiología de masa ósea. Fuente: Valoración e interpretación de la masa ósea en la infancia y adolescencia. Imagen extraída de: Yeste, carroscosa. Año 2015

Cabe destacar que la reparación puede ser de distinta índole según la fijación que tenga la fractura en el tratamiento médico:

- Existe una consolidación ósea primaria que ocurre cuando hay contacto directo entre los fragmentos óseos, formándose hueso nuevo directamente de los bordes óseos comprimidos donde no se evidencia callo óseo en la radiografía. Esta fijación rígida requiere de un contacto directo de la cortical y de una vascularización intramedular intacta. El proceso de consolidación ósea depende en principio de una absorción osteoclástica del hueso, seguida de una formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Ejemplos de la fijación rígida son: alambres, tornillos, placa y tornillo, clavijas.

- Por otro lado, aparece la consolidación ósea secundaria que consiste en la mineralización y el reemplazo óseo de una matriz cartilaginosa con la formación de un callo óseo característico en la radiografía. Cuanta más movilidad presente el foco de fractura, mayor cantidad de callo se formará, por ello el procedimiento que se implementa se denomina fijación dinámica. Este callo forma un puente externo que estabiliza el foco fracturario al incrementar el grosor óseo. Esto sucede en el tratamiento mediante inmovilización con férula o yeso, en la fijación externa, así como también en el enclavado intramedular.(8)

La consolidación ósea es el resultado de la liberación de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento junto a la migración y diferenciación de las células progenitoras mesenquimáticas en el sitio de la lesión. Dicho proceso se simplifica en tres **fases o estadios de consolidación ósea**: *inflamación, reparación y remodelación* (Figura 2). Las mismas se superponen y la duración de cada una varía según la localización, severidad, traumatismos asociados, edad del paciente, enfermedades concomitantes, entre otros. (8-11)

- En su primera fase, la fractura interrumpe la continuidad del hueso y rompe los vasos sanguíneos, formándose un coágulo y liberándose mensajeros bioquímicos en el lugar de la fractura. Se produce entonces la fase de inflamación. Esto da como resultado la formación de tejido de granulación con la migración de células progenitoras inflamatorias y mesenquimáticas, dentro de las cuales se encuentran: neutrófilos, macrófagos y fibroblastos; encargados de limpiar el tejido necrótico de los extremos de los fragmentos. Dura aproximadamente entre una a tres semanas y es característico que el paciente presente síntomas de dolor e inflamación. (8-11)
- Durante la etapa de reparación, se desarrolla un callo blando en el que las células progenitoras se diferencian en condrocitos u osteoblastos para depositar cartílago o hueso reemplazando al hematoma gestado. Estos osteoblastos mineralizan al callo, a través del proceso de osificación osteocondral, convirtiéndolo en un callo duro de tejido esponjoso, de mayor estabilidad y resistencia. El hueso que se forma es aún inmaduro y no puede someterse a la torsión. Si ocurre algún trastorno en esta fase pueden producirse el retraso o ausencia de consolidación. Durante la formación del callo en una fractura inestable, rápidamente se expresa colágeno de tipo II, seguido por el tipo I. Esta etapa suele durar meses y en la radiografía la línea de la fractura comienza a desaparecer. (8-11)

- Finalmente, la remodelación ocurre durante un período de meses a años durante los cuales el callo de hueso esponjoso inmaduro y desorganizado se modifica y se reemplaza por hueso laminar organizado de mayor estabilización. Se reforma el canal medular y existe una resorción ósea de las superficies convexas y neoformación de superficies cóncavas. El hueso fibrorreticular se sustituye por hueso laminar. En la radiografía ya no se ve la fractura, debido a que el callo es de la misma densidad que el hueso.(8-11)

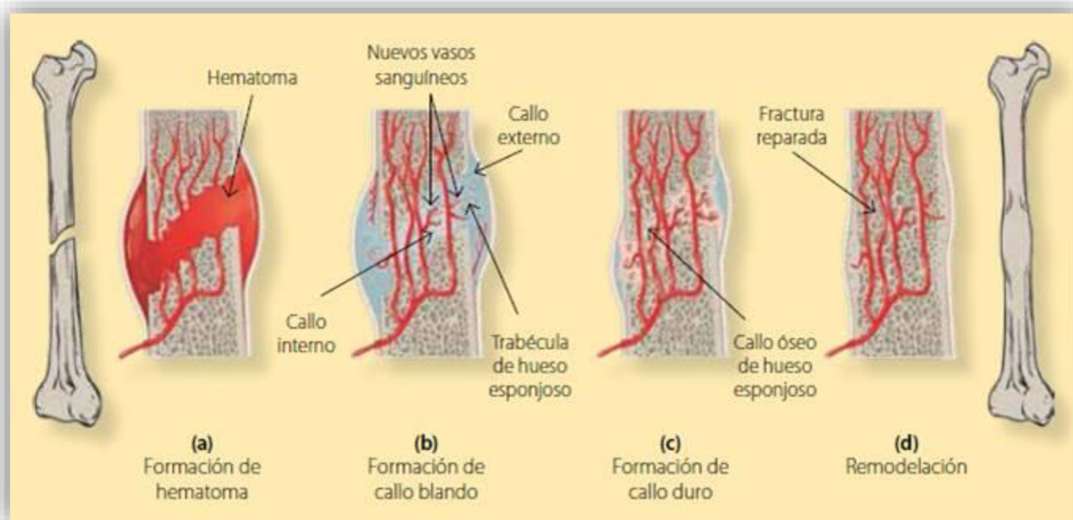


Figura 2. Etapas de consolidación. Fuente: Limitación funcional por consolidación viciosa secundaria a fractura articular de radio distal. Exkiws. Imagen extraída de: Revista Facultad Medicina México. 2017

Respecto al origen de las células necesarias para la consolidación se fueron modificando los datos a medida que se avanzó en las investigaciones.

En un principio se creía que el flujo sanguíneo en el hueso constituye el factor determinante principal en la consolidación de las fracturas. La respuesta inicial es la disminución del flujo sanguíneo, tras la interrupción vascular en el foco de fractura; luego, en un plazo de horas a días el flujo sanguíneo se incrementa (formando parte del fenómeno acelerador regional) y es máximo aproximadamente a las 2 semanas, normalizándose en 3-5 meses. Si bien se demuestra la presencia de células mesenquimáticas derivadas de la circulación sistémica en el sitio de fractura, su contribución al hueso y al cartílago no era evidente.(10)

Actualmente se considera que el periostio es crítico para el éxito de la curación de fracturas debido a que la gran mayoría de las células madre y progenitoras que formarán la regeneración de hueso y cartílago, se encuentra en este tejido.(12)

Hace pocos años, en el 2014, se publicó un trabajo que usó un método elegante para el trazado del linaje en el callo para mostrar que el periostio y el endosteo proporcionaban una gran mayoría de células que formaban hueso y cartílago en el sitio de la fractura. Los resultados dieron que el periostio tenía el potencial de formar hueso y cartílago, pero el endosteo estaba restringido para formar solo hueso. Se observó que las células progenitoras no migraron desde sitios distantes, sino que proliferaron y se diferenciaron en condrocitos y osteoblastos muy cerca de su lugar de origen.(13)

ii- Fisiopatología del retardo de consolidación en la edad avanzada.

Como se describió anteriormente, el proceso normal de consolidación se inicia a partir de una inflamación aguda la cual es una respuesta natural a las lesiones, el estrés y que modulada adecuadamente es esencial para la reparación ósea y homeostasis, ya que estimula la angiogénesis y promueve la proliferación y diferenciación de células óseas. La duración de la misma es breve y estrechamente regulada.

Cuando esta inflamación no es controlada, es prolongada y pierde el equilibrio normal debido a distintos factores y en distintas patologías, se produce un retraso de la curación de la fractura y conduce a complicaciones como la falta de unión. (14)

Este retardo de consolidación hace referencia a un enlentecimiento de la velocidad media del proceso de reparación ósea esperada que varía para cada localización y tipo de fractura que se presenta. Es una patología crónica prevalente, que se produce cuando en el proceso de reparación de la fractura no es posible superar la biología local y la mecánica de la lesión ósea, provocando así alteraciones durante el proceso de consolidación de la fractura. (15)

Uno de los factores que producen esta alteración de la inflamación, y que es competente a este trabajo, es el envejecimiento. Diversos estudios evidencian los cambios sistémicos que se presentan los cuales provocan una alteración en la reparación de tejidos lesionados, la pérdida de densidad ósea y reducción de la fuerza. Algunos de estos cambios tienen que ver

con: la muerte de osteocitos inducida por el estrés oxidativo; el equilibrio recíprocamente negativo entre la extracción de hueso viejo y la formación de hueso nuevo; una proliferación, diferenciación y potencial ontogénico reducido de las células madres mesenquimales envejecidas precursoras de osteoblastos formadores de hueso; la mitigación de la función de curación ósea ya que se observa un periostio más delgado con menor cantidad de fibras de colágeno, con una tendencia a la calcificación y endurecimiento lo que afecta sus propiedades funcionales; un periostio biológicamente inactivo; presencia de aterosclerosis y la mala respuesta a la vascularización, entre otros. (16-18)

Asimismo se determina que en estos individuos se desarrolla un estado proinflamatorio subclínico persistente, a partir de estudios que han encontrado niveles elevados de marcadores proinflamatorios circulantes con la edad, tales como óxido nítrico e interferón- γ , generando susceptibilidad al daño oxidativo y una mayor capacidad de respuesta e hipersensibilidad a las señales inflamatorias; contribuyendo al deterioro de la curación de fracturas con la edad. (19, 20)

El factor más influyente tiene que ver con la apoptosis de osteocitos. Estas células óseas de gran duración y cantidad, se localizan en todo el esqueleto óseo. Las mismas se encargan del proceso de remodelación de la superficie ósea en virtud de su capacidad de: Detectar el hueso afectado y dirigir la localización de los osteoclastos al sitio que requiera remodelación; producir factores que influyen en la generación de osteoblastos y osteoclastos, así como en la homeostasis mineral; mediar en la adaptación homeostática del hueso a la carga mecánica; y, entre otras cosas, controlar y modificar la mineralización de la matriz producida por los osteoblastos. (6)

La apoptosis y disminución del número de osteocitos producidas en la edad avanzada es causada por una tendencia hacia la resorción ósea, ya que se encuentra una mayor producción de óxido nítrico generando un daño oxidativo en estas células. Dicha muerte celular se relaciona con una reducción de resistencia ósea, lo cual se debe a distintas cuestiones: la falta de osteocitos genera un aumento de la remodelación de la superficie del hueso, debido a que no se liberan factores que inhiban la remodelación ósea; por otro lado, se interrumpen señales que son necesarios para la reparación de micro daños, tales como quimio atrayentes, citocinas proinflamatorias, prostaglandinas, entre otros; por último, la muerte de osteocitos genera una

menor vascularización e hidratación ósea que conduce a una resistencia ósea mucho menor. (18)

Otros de los causantes de apoptosis de osteocitos es la pérdida de tensión mecánica causada por la falta de actividad física o inmovilidad. Dicho dato toma relevancia en esta investigación porque los pacientes analizados cuentan con dos factores conjuntos que predisponen a la resolución de la fractura en un retardo de consolidación, tanto por la inmovilidad que requieren estas afecciones como las características propias de la edad. (21)

B. Factores de riesgo

En el camino de la prevención del desarrollo de retardo o falta de consolidación de las fracturas es fundamental conocer los factores de riesgo que se presentan en el paciente por diversas razones. La razón principal tiene que ver con la identificación de aquel paciente propenso a presentar dicha problemática; siendo así, el equipo de salud tendrá la posibilidad de abarcar la situación con el tratamiento más efectivo, ya sea desde la medicación adecuada, el tratamiento quirúrgico, los consejos en la alimentación o en la rehabilitación posterior; evitándose una intervención más agresiva. También toma relevancia en el esclarecimiento al paciente de las expectativas apropiadas para el éxito. Asimismo, se podría mejorar el diseño de los ensayos clínicos y aclarar los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes, de modo que los estudios pequeños pueden dar respuestas más definitivas.

Uno de los principales factores que influyen en el desarrollo de la resolución de la fractura son los factores mecánicos y refieren a: el tipo de fractura, la localización anatómica, las partes blandas involucradas en la lesión, estabilidad (grado de inmovilización), el nivel de energía transmitido y el grado de pérdida de masa ósea que se haya producido en la misma. Según cómo se haya desarrollado la lesión y cómo será el tratamiento posterior, es lo que determinará la resolución de la fractura, respecto a los tiempos y tipos de reparación, y sus posibles complicaciones en los distintos casos.

Por otro lado, existen otros tipos de factores que influyen en los tiempos y formas de recuperación de una fractura que tiene que ver con la afección de factores sistémicos que presente cada individuo, denominados biológicos. Los mismos hacen referencia a la edad, al consumo de tabaco, a las patologías concomitantes, nivel funcional, estado nutricional, entre otros.(3)

Para este trabajo de investigación es de peculiar interés analizar a estos últimos, los factores biológicos, y conocer cómo los mismos pueden influir en la curación de la fractura, generando alteración de la misma. A continuación, se desarrolla.

i- Envejecimiento

Tal como se detalla en la sección anterior, el envejecimiento genera una alteración en la reparación de tejidos lesionados, la pérdida de densidad ósea y reducción de la fuerza. Acompañado a esto, con el paso del tiempo se presenta mecano sensibilidad ósea reducida, la cual tiene que ver con una menor sensibilidad de los huesos respecto a la carga mecánica; lo cual implica que no responde al ejercicio de la misma forma que ocurre en un cuerpo joven. (16-18)

Asimismo, se determina que en estos individuos se desarrolla un estado proinflamatorio subclínico persistente. Se han encontrado niveles elevados de marcadores proinflamatorios circulantes con la edad, tales como óxido nítrico e interferón- γ , generando susceptibilidad al daño oxidativo y una mayor capacidad de respuesta e hipersensibilidad a las señales inflamatorias; contribuyendo al deterioro de la curación de fracturas con la edad. (16-18)

Dichas cuestiones tienen que ver posiblemente con la disminución de la cantidad y función de los osteocitos y osteoblastos. Lo cual es causado por una tendencia a la resorción ósea, generando una reducción de la resistencia ósea. Esto ocurre porque se altera la remodelación ósea, no hay estímulo para la reparación de micro daños acompañado de una menor vascularización e hidratación ósea. (19, 20)

ii- Carencia de vitamina D en adultos mayores

La hipovitaminosis D, definida por los bajos niveles circulantes de 25OHD, es una condición prevalente a nivel mundial que se asocia a múltiples complicaciones y representa un problema de salud pública. La clasificación del estado nutricional de vitamina D más actual considera un valor óptimo de ≥ 30 ng/ml, un nivel de insuficiencia entre 20-30 ng/ml y un nivel de deficiencia por debajo de los 20 ng/ml. (22)

Es necesario entender el metabolismo de la vitamina D3 o colecalciferol y cómo actúa sobre el sistema óseo para comprender en que afecta su carencia. La misma puede ser de origen alimentario, farmacológico o, principalmente, cutáneo ya que se genera en la piel por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar. Durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa, enzima que lo convierte en 1-alfa 25-dihidroxivitamina D, o calcitriol, que es el

metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea o, también denominada, Parathormona/Paratormona (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores.(23, 24)

Dicha vitamina favorece la mineralización y la cantidad/calidad ósea ya que participa de la formación del callo duro y la remodelación ósea, a partir de los siguientes mecanismos (25):

- Disminución de la reabsorción ósea inducida por PTH y citokinas
- Aumento de la formación de hueso cortical
- Disminución de la porosidad cortical
- Aumento del número y función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea.
- Aumento de la resistencia ósea y promoción de la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.
- Aumento de la absorción intestinal de la ingesta de calcio y fósforo junto a una mejor absorción de calcio por el riñón. En consecuencia, las principales acciones biológicas son el mantenimiento y la regulación de la homeostasis mineral de la remodelación ósea.

Una de las poblaciones más afectadas es la de la edad avanzada ya que se relaciona con una menor densidad mineral ósea y una mayor frecuencia de caídas, por la afección de la función muscular, favoreciendo a las fracturas de baja energía y un retardo de consolidación en las mismas.(26)

Los estudios mencionan que esto se debe a varias alteraciones en el metabolismo de la vitamina D a causa, principalmente, de la disminución del sustrato en la piel (25). Se ha demostrado que ante el estímulo de la radiación ultravioleta el individuo entre 62-80 años produce aproximadamente 73% menos de esta vitamina que el adulto joven, presentando así alta incidencia de insuficiencia/deficiencia de la misma. Al mismo tiempo, tanto los niveles de calcitriol como el número de receptores intestinales de vitamina D disminuyen, por lo que cae la absorción del calcio. Esto provoca un aumento de los niveles de PTH y de resorción ósea, generando una disminución de la masa ósea.(23)

Distintos estudios analizan los niveles de vitamina D en la población de edad avanzada, evidenciando la deficiencia que hay de la misma en estos. Schweitzer et al estudiaron 228 pacientes mayores de 60 años, con edad media de 84 años (± 7 años) y de los cuales el 82% fueron mujeres, quienes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico por fractura de cadera de baja energía; el 98% presentaron hipovitaminosis D (80% con deficiencia de vitamina D y 18% insuficiencia) (27). En una población geriátrica en Chile, Angel et al reportaron 39,7% de deficiencia de vitamina D y 70% de insuficiencia en 1186 adultos mayores, de edad promedio era de 72 años y de los cuales 807 eran mujeres.(25). Carrasco et al encontraron 70,2% de deficiencia de vitamina D en 104 adultos mayores sanos, en este caso también las mujeres presentaban más casos de insuficiencia que los hombres; asimismo se observó una correlación significativa entre los niveles de vitamina D, la velocidad de la marcha y la fuerza de agarre (28). Particularmente en Argentina, la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral realizó un estudio en adultos mayores ambulatorios sanos de 65 años de las zonas Norte, Central y Sur del país, en donde se expusieron porcentajes de deficiencia de 25OHD (< 20 ng/ml) en 52, 64 y 87 %, respectivamente; y niveles inadecuados (< 30 ng/ml) en 82, 90 y 98 %, respectivamente (29).

iii- Osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno metabólico óseo, progresivo, caracterizado por la disminución de la densidad mineral ósea que produce aumento de fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas. La misma suele presentarse principalmente en personas de edad avanzada. (30)

Distintos autores aseguran que los factores mecánicos y biológicos involucrados en el proceso de curación ósea se ven afectados por la edad y la osteoporosis. Esto se justifica en base a que en el hueso osteoporótico existe una menor capacidad angiogénica debido a los cambios en la cascada homeostática, a la alteración en las células endoteliales y a la arterosclerosis, situaciones asociadas a la edad. Además, en los pacientes de edad avanzada, existe una disminución en las células mesenquimales y menor aportación de determinados factores de crecimiento, que junto con una disminución de la actividad osteoblástica, hacen que el proceso de consolidación se vea comprometido. Por otro lado, la disminución de la resistencia del hueso hace que la estabilidad primaria de la fractura sea menor una vez

reducida, incluso cuando se realiza una síntesis quirúrgica, lo cual puede generar complicaciones, incluyendo retardo de consolidación.(30)

Existen diversas causas que justifican el retraso de unión en estos tipos de pacientes. Algunas de ellas tienen que ver con una inestabilidad mecánica después de la fijación osteoporótica, una reducción de la disponibilidad de células osteoprogenitoras por menor capacidad para la división y diferenciación de las mismas, la influencia afectada de las células de señalización y una angiogénesis alterada. (31)

Al mismo tiempo, los pacientes con osteoporosis senil son un grupo de riesgo a presentar deficiencia de vitamina D y, como se ha descrito anteriormente, la vitamina D juega un rol esencial puesto que participa en la mineralización ósea y los niveles bajos de vitamina 25OHD se han relacionado con fracturas. El retraso de la consolidación en las mismas suele estar asociado a un déficit de la vitamina mencionada.(26)

A pesar de lo mencionado, la asociación definitiva de la osteoporosis con la alteración de la consolidación ósea no es concluyente debido a la evidencia limitada. Los ensayos clínicos prospectivos en humanos son limitados y existe poca cantidad de los mismos, por lo que han arrojado resultados modestamente favorables.

En referencia al diagnóstico de la osteoporosis, el mismo está dado por la radiografía y la densidad mineral ósea. La radiografía es útil para detectar fracturas vertebrales; el hallazgo de una deformidad ya es indicador de osteoporosis, descartadas previamente otras causas posibles. Clínicamente se puede sospechar de la presencia de una fractura vertebral cuando exista una pérdida de 3cm de estatura. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda realizar imágenes de columna lateral con radiografía estándar cuando el T-score sea < -1.0 en presencia de uno de los siguientes factores:

- Mujeres de 70 o más años de edad y hombres de 80 o más años
- Pérdida de talla histórica > 4 cm
- Fractura vertebral previa reportada pero no documentada
- Tratamiento con glucocorticoides con dosis ≥ 5 mg de prednisona o equivalente por día por ≥ 3 meses.

Respecto a la densitometría mineral ósea (DMO), en la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994(32). La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y

etnia(33). En la clasificación se considera el T-score, que es el número de desvíos estándar por arriba o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo (34) (Tabla 1). En la Tabla 2 se detallan las indicaciones y criterios para solicitar DMO consensuados en el informe de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica en el año 2007 (35).

Tabla 1. Clasificación de los valores de densidad mineral ósea, según el Comité de Expertos de la OMS (36)

<i>Normal hasta - 1.0</i>
<i>Osteopenia: < - 1.0 hasta - 2.5</i>
<i>Osteoporosis: < - 2.5</i>
<i>Osteoporosis grave: < - 2.5 más la presencia de fractura</i>

Tabla 2. Indicaciones para la solicitud de una densitometría ósea, según la ISCD. (35)

<i>Mujeres de edad igual o mayor a 65 años</i>
<i>Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para fractura</i>
<i>Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo</i>
<i>Hombres de edad igual o mayor a 70 años</i>
<i>Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para Fractura</i>
<i>Adultos con antecedentes de fractura por fragilidad</i>
<i>Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea</i>
<i>En cualquier persona tratada o en la que se considere la posibilidad de tratamiento farmacológico, para monitorear la eficacia del tratamiento</i>

iv- Diabetes

Diversos estudios clínicos respaldan la teoría de que las personas que presentan diabetes tienen un alto riesgo de experimentar complicaciones en la curación de fracturas. En uno de ellos se analizó a un grupo de 165 pacientes diabéticos que presentaron cirugía en tobillo y pie, demostrando que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes diabéticos (25.6%) tendrá una o más complicaciones de curación ósea; así mismo, evidenció que tener al menos una comorbilidad también se asoció significativamente con el desarrollo de complicaciones de curación ósea. En este estudio se observó que el 44% de los pacientes neuropáticos tenían

uno o más huesos con complicaciones de curación ósea y el 50% de aquellos con complicaciones de curación ósea tenían neuropatía. En otro estudio, realizado por Loder et al, se analizó a un grupo de 31 pacientes diabéticos con fracturas de extremidades inferiores y se encontró que el tiempo de curación se extendió un 163% respecto de lo normal. Por su parte, Glassman et al, compararon el curso de una consolidación entre 51 pacientes diabéticos dependientes de la insulina, 43 pacientes diabéticos no dependientes de la insulina y 43 pacientes de control; el mismo encontró que el 22% y el 26% de los pacientes no dependientes de insulina y dependientes de la misma, respectivamente, desarrollaron una no unión ósea, en comparación con un 5% de los pacientes de control. (37, 38)

La investigación sobre dicha patología sigue revelando los efectos patológicos que presenta en varios procesos fisiológicos. Se observa en gran parte de estos pacientes un control deficiente del azúcar en la sangre, con periodos de hiperglucemia con formación avanzada del producto final de glicación que se acumula e inflamación crónica; lo cual tiene un efecto negativo sobre la formación de hueso ya que estos factores contribuyen a la formación de un mayor número de osteoclastos e inducen la apoptosis de los osteoblastos. Esto conduce a la pérdida de hueso volviéndolo susceptible a la fractura. Cuando estas fracturas aparecen, se inhibe la diferenciación de osteoblastos de las células mesenquimales migratorias, lo que se encamina hacia un retardo de unión a causa de una formación ósea reducida. Así mismo, se observa que las enfermedades micro y macro vasculares asociadas con la diabetes y / o el tratamiento para la diabetes también pueden poner a estos pacientes en un mayor riesgo de complicaciones de curación de fracturas, dado que se conduce a déficits en la microarquitectura ósea. Como se ha estudiado que las complicaciones microvasculares, incluidas la neuropatía de Charcot y la enfermedad vascular periférica, tienen un mayor tiempo de curación ósea. Esto tiene que ver con una falta de liberación adecuada de neuropéptidos en el paciente neuropático que produce un aumento de osteoclastogénesis, mientras se regulan las actividades osteoblásticas. Diversos estudios dan cuenta de que las complicaciones en la curación ósea tienen que ver más con la neuropatía asociada a la diabetes que a la hiperglucemia generada en la misma.(39)

Por otra parte, en el pie diabético se ha demostrado que el engrosamiento de la membrana basal conduce a una migración deficiente de los leucocitos durante la etapa de inflamación que contribuye a la infección, aumenta las tasas de complicaciones y retrasa la curación de

la fractura. Se considera que tales complicaciones podrían minimizarse con un control estricto de los niveles de glucosa en sangre durante la reparación ósea.(38, 40)

v- Tabaquismo

Distintos estudios demuestran que el consumo de cigarrillos o hasta incluso la inhalación de humo presenta un efecto negativo en la curación ósea, siendo uno de los causantes de la consolidación tardía. Estudian la comparación entre la progresión de la consolidación en pacientes que fuman respecto a los que no y los resultados informan un retraso excesivo de hasta un 70 % en aquellos que lo hacían. El componente principal es la nicotina y la misma inhibe la secreción de TNF- alfa, activando la vía colinérgica inflamatoria, asimismo causa vasoconstricción que conlleva a la alteración de la perfusión tisular con la consiguiente hipoxia e isquemia. Por otro lado, el monóxido de carbono se puede unir a la hemoglobina la cual se forma en los capilares pulmonares, reduciéndose la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, provocando la hipoxia de tejido periférico e isquemia con un consecuente deterioro de la curación ósea.(41)

En diversos estudios se demuestra que fumar es uno de los predictores de la alteración de la consolidación. Schmitz et al rastrearon la progresión de la curación de la fractura del eje tibial en 76 fumadores y 70 no fumadores y encontraron que el tiempo medio para la curación clínica fue de 269 días en los fumadores en comparación con 136 días en los no fumadores. En el mismo estudio, la curación radiográfica se retrasó en un 69% en el grupo de pacientes que fumaron en comparación con los que no fumaron. (42)

Liu et al, estudiaron la influencia de factores que afectan la curación ósea por lo cual analizaron a 804 pacientes con fractura de clavícula del eje medio de los cuales el 11,9% presentaron alteración de la misma. El 30% de los afectados eran fumadores mientras que el 17,7% de los que generaron unión normal lo eran. (43)

Jeffcoatch et al, realizaron un estudio retrospectivo a 1901 pacientes con fracturas en fémur, tibia y húmero. La tasa de falta de unión fue del 3.2% y de la misma, el 18,01% eran fumadores. El análisis de regresión logística con odds ratios ajustados se calculó sobre el riesgo de complicaciones dado el consumo de tabaco y se encontró que son significativamente más propensos, con tres veces más posibilidades, a tener complicaciones (Odds ratio 3,19; intervalo de confianza del 95%, 1.84-5.53; $p < 0,001$). (44)

Por su parte, Robert Zura et al, analizaron a 47.437 pacientes de Medicare con fracturas de las cuales el 2,5 % presentó falta de unión; entre ellas el 13% eran fumadores, cabe destacar que solo el 8,4% del total de los analizados fumaban. (45)

C. Tratamiento médico y kinésico para la formación osteogénica

Luego de la exposición de la fisiopatología del retardo de consolidación, específicamente en los pacientes de edad avanzada, y de los factores de riesgo a que se presente dicha alteración; en este segmento se busca mostrar las distintas estrategias para poder prevenir que esto ocurra.

En primera instancia se deben contemplar todos los factores metabólicos que puedan estar alterados. A partir de distintas herramientas que el equipo médico presenta, teniendo que ver con las medidas generales que deben tomar, principalmente factores nutricionales y los medicamentos que resultan generalmente eficaces para el tratamiento.

i- Terapia farmacológica sistémica

Diversos estudios exponen las intervenciones generales que deben considerarse para modular positivamente el proceso de consolidación, incluyendo a la terapia sistémica como un gran factor de interacción en el algoritmo de tratamiento.(46) La investigación actual focaliza el análisis de la implicancia de agentes farmacológicos, antirresortivos y anabólicos, en las afecciones que requieren reparación ósea, como el de consolidación. (3, 47)

a- Vitamina D

A partir de lo observado en la sección anterior, respecto a la gran incidencia de la hipovitaminosis D en los pacientes de edad avanzada, se realizó una búsqueda de estudios que abarquen sobre el tratamiento y la intervención de la misma en la consolidación y en los factores de riesgos que alteran a esta última. La actualización osteológica realizada en Argentina por profesionales de centros de endocrinología de Buenos Aires y Rosario, hace mención de la importancia del tratamiento respecto a esta vitamina. Estos profesionales indican que se requiere un control del estado de esta misma debido a la presencia de deficiencia o insuficiencia en la mayoría de estos pacientes, para lo cual debe haber una suplementación adecuada. Si bien el gran porcentaje de artículos no son terminantes respecto a los beneficios en la consolidación de fracturas, si ocurre que se conoce que esta vitamina es eficiente para el metabolismo óseo óptimo, por lo cual de todos modos se evalúa como

una herramienta de prevención del retardo de consolidación, interviniendo en los factores de riesgo que lo generan. La osteoporosis es uno de estos factores en los que interviene. (3)

Dentro de los artículos analizados se encontró un meta análisis acerca de la hipovitaminosis en las fracturas agudas y de cómo actúa la suplementación en ellos, en el mismo se analizaron 81 artículos de los cuales 70 informaron prevalencia de hipovitaminosis D, 8 de estos se centraron en la eficacia de la suplementación en pacientes de edad avanzada con fracturas por fragilidad e informaron efectos positivos, 3 de ellos informaron una mejor densidad mineral ósea y 1 de ellos reportó caídas reducidas. Ninguno informó resultados de curación de fracturas(48). Uno de ellos incluyó pacientes de edad avanzada, analizando casos retrospectivos que mostraron que la terapia con vitamina D tiene el potencial de mejorar los niveles séricos(49). Los otros dos estudios incluyeron pacientes más jóvenes y sugieren que la suplementación aumenta los niveles séricos de la vitamina y puede disminuir la tasa de fracturas no unidas(50, 51)._Así mismo se halló un artículo que habla sobre los beneficios de la suplementación de 880 ui de 25-[OH]- colecalciferol y 1000mg de calcio en fracturas radio distales ocurridas en 94 pacientes postmenopáusicas, supervisadas durante 6 semanas. El mismo informa una influencia de la aplicación de esta suplementación en el área del callo y un descenso del 33% de la deficiencia de la vitamina D. (52, 53)

Cabe volver a mencionar que la vitamina D se forma en la piel a partir de la exposición a los rayos ultravioletas. Motivo por el cual, para obtener buenos niveles de la misma, se debe provocar exposición solar. La misma debe ser dos o tres veces por semana y rondar entre los 15 y 20 minutos, fuera de los horarios de máxima radiación; salvo en otoño e invierno que la exposición debe de ser en horas de mediodía. Se requiere mencionar que las pantallas y protectores solares disminuyen o inhiben la síntesis de esta vitamina. En caso de enfermedades cutáneas o adultos de edad avanzada que permanezcan encerrados, aconsejan la suplementación con esta vitamina. (35)

b- Hormona paratiroidea humana

La hormona paratiroidea humana (PTH) es otra de las herramientas útiles a la hora de acelerar el proceso de curación, ya que mejora las propiedades biomecánicas de los callos de fractura, aumentando la osificación endocondral y la remodelación ósea observada en varios informes de casos (54-56). Se considera un regulador clave del metabolismo del cuerpo. Y

si bien el hiperparatiroidismo se asocia con la pérdida ósea, la administración intermitente de la PTH genera aumento de la masa ósea, debiéndose a los efectos anabólicos más dominantes respecto a los catabólicos(57). La teriparatida, un análogo sintético de la PTH que contiene el aminoácido 1e34 se suele utilizar para tratar la osteoporosis. La misma funciona estimulando los osteoblastos y reduciendo la apoptosis de los osteoblastos, aumentando la formación de callos, mejorando la resistencia mecánica y prolongando la vida de los osteoblastos.(58, 59)

Uno de los informes de caso tiene que ver con un estudio prospectivo no aleatorio no controlado, donde se estudiaron 32 pacientes con no uniones de fémur, tibia, húmero y huesos metatarsianos tratados con 20 µg por día de teriparatida. Después de un promedio de 4.1 ± 1.5 meses después del tratamiento con PTH, 30 de los 32 pacientes (95% de los casos) obtuvieron una consolidación ósea estable de la no unión y recuperaron una carga de peso completa y sin dolor. (60)

También ha sido aprobada para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que tienen un alto riesgo de sufrir una fractura por fragilidad. Como se evidencia en un artículo que presenta un informe de caso de unión tardía de una fractura femoral metafisiaria distal derecha tratada con teriparatida luego de 7 meses sin signos de curación. Donde luego de 2 meses de tratamiento con teriparatida, la radiografía mostró la presencia de puentes óseos y una brecha disminuida entre los fragmentos con un aspecto diferente del hueso neoformado. Luego de 3 meses de tratamiento, la curación fue completa. (61)

Recientemente, el interés se ha centrado en el uso de teriparatida para el tratamiento de fracturas femorales atípicas (AFF). Las mismas son fracturas subtrocantéreas y diafisarias del fémur, entre el trocánter menor y proximal al brote supracondíleo, que se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de trauma y están asociadas con el uso a largo plazo de bisfosfonatos o denosumab (62, 63). Varios estudios apoyan firmemente el uso de PTH 1-34 en la promoción de la unión ósea en estas fracturas (64-66). En uno de ellos, Miyakoshi y col revisaron retrospectivamente 45 fracturas femorales atípicas consecutivas en 34 pacientes japoneses que recibieron bisfosfonatos orales a largo plazo. El tiempo medio para la curación de la fractura fue significativamente mejor en el grupo de teriparatida (5.4 ± 1.5 meses) que en el grupo control (8.6 ± 4.7 meses, $p = 0.012$), y la frecuencia de curación tardía o no-unión fue significativamente menor en el grupo teriparatida. (64)

En el mercado nacional solo se dispone de teriparatida; se utiliza una dosis diaria subcutánea (s.c.) de 20 µg, y suelen verse resultados positivos dentro de los 3-4 meses de tratamiento se ha propuesto una amplia gama de diferentes dosis y duración del tratamiento tanto para modelos animales como humanos (3) (67).

c- Ranelato de estroncio

Otro de los fármacos estudiados en la actualidad para el desarrollo de la consolidación ósea óptima es el estroncio. Es un agente anabólico utilizado como medicamento antiosteoporótico, que promueve tanto la formación ósea como su resorción, ya que aumenta la acción de los osteoblastos y reduce la de los osteoclastos. Con respecto a su uso en humanos, solo se conocen casos clínicos que muestran un beneficio potencial en fracturas de huesos largos con defecto de unión (68-70). Por un lado Negri et al(70), estudiaron a dos mujeres de edad avanzada que presentan osteoporosis y a consecuencia una fractura espontánea en fémur, ambas procedieron a una consolidación tardía de un año de evolución; es por esto que se aplicó como tratamiento 2g de estroncio por día y luego de 5 meses se observó resolución completa de la fractura. Por su parte Tarantino et al(68), analizaron dos casos aislados de fracturas por traumas leves en pacientes mujeres de edad avanzada con diagnóstico de osteoporosis; uno de ellos ocurrió en el radio distal y cúbito y el otro en la base del 5to metatarsiano, en ambos casos se presentó un retardo de consolidación luego de 30 días de yeso con ningún signo de formación ósea, por lo cual se prescribió 2gr/día de estroncio y en los siguientes 30 días el callo estaba presente, a los 60 días se resolvió la fractura. La dosis diaria recomendada es de 2 g de ranelato de estroncio por vía oral, disuelta en agua y alejada de las comidas(3, 71).

ii- Estimulación biofísica de la consolidación de las fracturas

Acompañando al tratamiento médico, basado en la terapia sistémica para intentar reducir las deficiencias o alteraciones metabólicas del paciente en cuestión, existen otras estrategias para reducir el riesgo de retraso de unión. Son terapias biofísicas adyuvantes prometedoras para la aceleración de las consolidaciones óseas que se inician luego de la fractura efectuada y, en consecuencia, son esenciales para quienes corren alto riesgo de esta complicación.

a. Campos electromagnéticos

Otra de las grandes influencias en la reparación de las consolidaciones óseas es la aplicación de campos electromagnéticos pulsados (PEMF: “Pulsed Electromagnetic Fields”) (Figura 3). El uso de estimulación eléctrica comenzó a generalizarse a principios de 1950, cuando Yasuda demostró en el fémur de un conejo una nueva formación ósea. Desde entonces comenzaron a abundar informes sobre la reparación de fracturas, para dar inicio a las creaciones de los dispositivos que producen campos electromagnéticos en el sitio de fractura. Los más recientes utilizan el acoplamiento inductivo no invasivo y pueden usarse en conjunto con los métodos de fijación de fracturas. Los sistemas electromagnéticos pulsados generan pulsos cuasi rectangulares asimétricos agrupados en ráfaga. La duración del pulso es de 260us, la frecuencia es de 15Hz y la intensidad de campo máxima es de 20mT. La tasa de efectividad varía en los diferentes estudios, al igual que los tiempos de aplicación. Pasando desde los 30 minutos, 3 horas o hasta 10 horas de aplicación por día. (72)

El movimiento de los electrones, provocado por la corriente eléctrica, hace que los iones se desplacen hacia los campos eléctricos desde estímulos externos. Lo cual implica una despolarización de las células excitables por el movimiento forzado de iones a través de la membrana celular(73). Los PEMF tienen una influencia en la osteogénesis y la condrogénesis a partir del aumento de la expresión del gen celular, mayor depósito de matriz ósea, mayor proliferación celular y mayor diferenciación(74). En los últimos años se observó la mejora temprana de la concentración de calcio intracelular, lo cual interfiere en una de las vías osteogénicas(75, 76).



Figura 3: Aplicación PEMF. Fuente: Assiotis. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. Año 2012.

La mayoría de la evidencia fue aplicada a fracturas con no unión diagnosticada. Algunos otros pudieron demostrar su aplicación en fracturas agudas. Tal es el caso de Shi et al, que analizaron 52 fracturas con retardo de consolidación postoperatoria en fracturas de huesos largos luego de 16 semanas sin signos de puentes de callo óseo. 31 fracturas fueron tratadas con PEMF y 27 fueron de control. A los 3 meses los primeros obtuvieron el 38% de consolidación, respecto a un 22% de los casos control. Pasados los 4 meses, los tratados resolvieron la fractura en un 77,8%, respecto a los que no que lo hicieron en un 48,1%.(77)

b. Ultrasonido pulsado de baja intensidad (LIPUS)

El ultrasonido pulsado de baja intensidad, “Low Intensity Pulsed Ultrasound” (LIPUS) (Figura 4), es investigado por su potencial para inducir a la curación de fracturas a partir de la mejora del proceso de osificación endocondral. Estas mejorías se evidencian en experimentos de cultivo celular, modelos in vivo de reparación de aumento de factores de crecimiento que el ultrasonido provoca, se estimula la angiogénesis. Han pasado más de 30 años desde el primer ensayo clínico que demostró que podría acelerar la reparación de fracturas. (78)

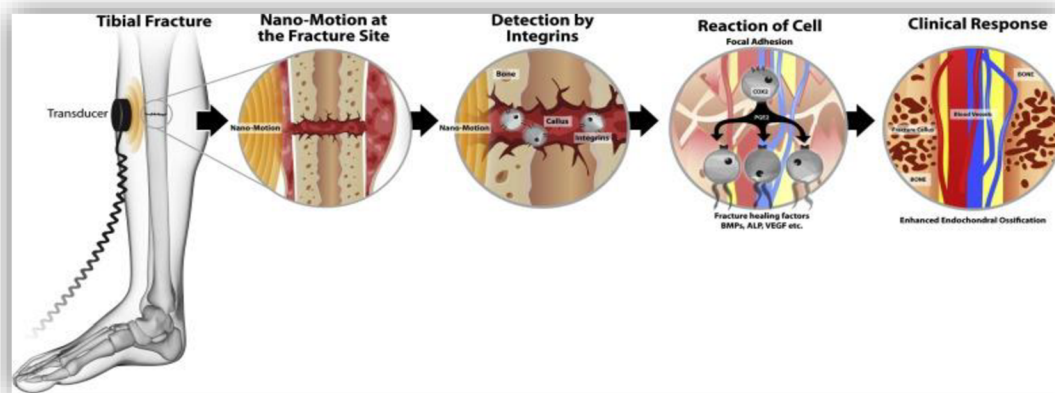


Figura 4: Fisiología de LIPUS. Fuente: Mode & mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. Ultrasonics. 2016

La aplicación produce nano movimiento en el sitio de fractura, el mismo es detectado por mecanorreceptores denominados integrinas y la onda biomecánica se transforma en una onda bioquímica en la célula. Gracias a esta estimulación mecánica se activan vías de señalización, una de la cuales conlleva a un aumento de la producción de ciclooxygenasa

(COX₂); la acción enzimática de COX₂ estimula la producción de prostaglandinas proinflamatorias E₂ o PGE₂. Producto a esto, se genera una mayor mineralización que se expresa como una osificación mejorada y brinda una estabilidad en el foco de fractura (79-81). Así mismo, mejora la osificación endocondral a partir de la activación de condrocitos, ya que promueve la expresión de ARNm de colágeno tipo II, agregano y factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) en condrocitos (78). La aplicación del ultrasonido continuo de alta intensidad provoca efecto térmico (1-300W/cm²), distinto al ultrasonido en cuestión que es de baja intensidad y no genera este efecto (<100W/cm²). La intensidad y frecuencia más utilizadas, en los distintos estudios clínicos y preclínicos, estaban compuestas de una señal de 30 mW/cm², una frecuencia de 1,5 MHz y pulsada a 1 kHz. El tiempo de aplicación en estos análisis era de 20 minutos, durante el cual se coloca sobre la piel, con gel neutro de intermedio, el transductor. La potencia del ultrasonido se mide con el medidor de potencia de Ohmic Instruments y la misma es de 117 mW, suministrada a través de un transductor desenfocado con un área activa de 3.88 cm². Se ha demostrado que esta señal es la que acelera la reparación de las fracturas con retardo de consolidación. (82)

La eficacia se demuestra en muchos estudios. Por ejemplo, Takamasa et al estudiaron a 94 sujetos, a quienes les aplicaron LIPUS durante 145 días promedio, con un 97,8% de unión ósea (83). En otro estudio, Schofer et al demostró el progreso hacia la curación con el uso del ultrasonido a partir de los cambios expresados en los valores de la densidad mineral ósea, estudiado en un ensayo aleatorizado con 100 participantes que recibieron LIPUS durante 16 semanas. El resultado fue de un 34% de aumento en la DMO de los pacientes tratados respecto a los casos de control (84). Respecto a los tiempos de curación otro estudio, realizado por Liu et al, encontró que a partir de la aplicación de LIPUS en fracturas del radio distal las semanas de consolidación fueron 32 en los pacientes tratados respecto a 40 en los pacientes que recibieron placebo (9).

c. *Plataforma vibratoria*

Las plataformas vibratorias (PV) (Figura 5) se introdujeron en la década pasada. Con el uso de la misma se encontraron mejoras significativas en el ratio de formación del hueso, en la densidad mineral ósea, en la estructural trabecular y en el grosor cortical en animales modelos; por lo cual se consideró una herramienta para tratar la osteoporosis. (85)

Dicha plataforma es una máquina donde se permanece de pie, individualmente, sobre una placa que genera vibración y donde se transmite aceleraciones verticales al músculo y hueso. Esta puede producir efectos osteogénicos al cambiar el flujo de líquido de la médula ósea a través de la estimulación directa y mecano transducción, o puede generar la estimulación ósea indirecta a través de la activación del músculo esquelético mediante el reflejo de estiramiento del tono. La mayoría de los estudios se abocan a analizar a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis para evaluar cómo influye en la densidad mineral ósea. Los beneficios que se obtienen son, por un lado, mejoras en la densidad mineral ósea de cadera, cuello femoral, trocánter, columna lumbar y tibia distal; y, por el otro, un mayor control postural, equilibrio y flexibilidad. (85)

Existen distintas plataformas de las cuales dos son de mayor prestigio: Galileo Fitness y Power Plate. La primera, tiene movimiento oscilante que permite juego articular de pelvis emulando el movimiento de la marcha, un movimiento 100% fisiológico; trabaja con frecuencias 12,6, 20, 22, 26 Hz con una amplitud que variaba de 0,7 a 4,2mm y una aceleración que fue desde 1 a 10,9 g en los distintos estudios. El tratamiento era de 6-9 meses con frecuencia de 2-3 veces por semana. La segunda, por su parte, vibra en los tres planos: de adelante hacia atrás, de derecha a izquierda y de arriba abajo; produciendo así activación muscular. La frecuencia es de 30-40 Hz, la amplitud 2-4 mm y la aceleración 1,5 a 2,8 g. El tratamiento es tres veces a la semana, en un periodo de 6-8 meses. Ambas intervenciones se suelen complementar con suplementos de calcio y vitamina D. En los flexibilidad y control postural. (86, 87)

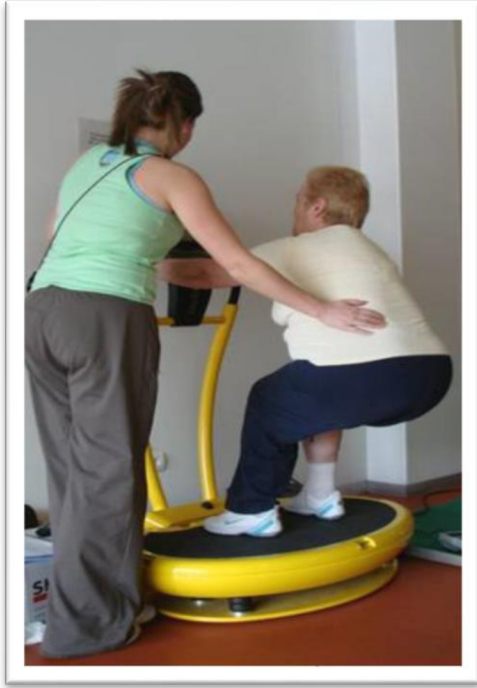


Figura 5. Plataforma vibratoria. Fuente: Maitner et al. Effects of Vibratory Platforms on Bone Health in Postmenopausal Women/Efectos de las plataformas vibratorias en la salud ósea en mujeres posmenopáusicas. Año 2019

iii- Tratamiento kinésico

Varios son los enfoques de la rehabilitación de personas mayores que sufrieron una fractura. El principal tiene que ver con un tratamiento precoz para alcanzar un nivel funcional mental, físico y social óptimo; a partir de una movilización precoz, un diagnóstico y evaluación de discapacidad adecuados. Para ello es necesario tener en cuenta el nivel funcional y demás factores previos a la fractura (como estado de equilibrio y fuerza, entre otros), como así también el tipo de lesión; dado que influyen sistemáticamente en el nivel ambulatorio temprano. Dicho enfoque tiene como objetivo principal prevenir complicaciones como retardo de consolidación, trombosis venosa profunda, úlceras, atrofia muscular y así poder restaurar la calidad de vida anterior a la lesión, evitando futuras caídas y fracturas relacionadas. Cabe destacar que el reposo prolongado sin movilización genera consecuencias funcionales adversas, tales como un aumento de la resorción ósea, el deterioro estructural y limitación de la actividad.(88, 89)

Si bien la rehabilitación temprana dentro de las 3 a 4 semanas después de la fractura se considera segura, persiste la controversia con respecto a sus beneficios. La principal preocupación clínica respecto a la movilización temprana es alterar la calidad y la velocidad de la reparación de la fractura, provocando un retardo de la consolidación, pseudoartrosis o

mala unión. A pesar de ello, diversos estudios evidencian que los micromovimientos limitados y controlados o las cargas fisiológicas en los primeros días luego de la lesión ocurrida mejoran tanto la calidad como la velocidad de curación de la fractura. Sugieren que la movilización temprana, la descarga de peso y el uso funcional implementado en las primeras semanas, no se asocian con tasas de complicaciones de curación de fracturas altas. Por el contrario, se evidencia que las intervenciones tempranas generan el potencial para una recuperación funcional más rápida.(88)

Esta movilidad temprana implica el desarrollo de programas de ejercicios prácticos, seguros y efectivos que requerirá acciones basadas en la fisiología de la mecanosensibilidad y adaptación ósea y una comprensión de los mecanismos subyacentes a la disminución de la capacidad de respuesta a la carga relacionada con la lesión ocurrida en la fractura. (89)

La función del fisioterapeuta en la etapa temprana post fractura se combina, además de la terapia manual de movilidad pasiva mencionada en los párrafos anteriores, con la aplicación de la estimulación biofísica descrita en la sección anterior. Haciendo referencia tanto de los campos electromagnéticos pulsados (PEMF), como del ultrasonido pulsado de baja intensidad (LIPUS) y la plataforma vibratoria. Los mismos buscan actuar sobre la osteogénesis, la condrogénesis, la angiogénesis, la osificación endocondral para así lograr mejoras significativas en la formación de hueso, en la densidad mineral ósea, en la estructura trabecular y en el grosor cortical.(90)

Así mismo, otro de los enfoques kinésicos para la prevención del retardo de consolidación es la intervención antes de que ocurra la fractura, a partir de la actividad física en personas de edad avanzada que además presenten factores de riesgo, tales como deficiencia de vitamina D, diabetes, tabaquismo, osteoporosis, entre otros. En la siguiente sección se describe cómo influye la actividad física en la actividad osteogénica. (90)

D. Influencia del ejercicio físico en la estimulación de formación de hueso

En esta sección se evalúa la prevención del retardo de consolidación desde la actividad física. Se analizan cuáles son los beneficios de la misma sobre la estructura ósea, cómo se relaciona con los factores de riesgo que presente cada paciente y cuál es la actividad que mejor responde a lo mencionado.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la inactividad física se convirtió en un problema de salud pública a nivel mundial, provocando muertes y exacerbación de enfermedades concomitantes. (91) Existe abundante documentación sobre la actividad física y sus beneficios en la mejora y prevención en distintos aspectos adversos de la salud. En este trabajo, específicamente se buscó evidencia sobre el ejercicio en pacientes de edad avanzada, con respecto a la salud ósea, como así también a la fuerza muscular, el equilibrio y la flexibilidad. Ya que, además de prevenir o disminuir lesiones/alteraciones en el sistema óseo y enfermedades concomitantes, la actividad física evita caídas en estos pacientes y las consecuentes lesiones. Es por esto que la investigación se ha centrado en la intervención de la actividad física para mejorar o mantener la masa ósea y minimizar la pérdida de la misma junto a un aumento de la densidad mineral ósea, en pacientes de edad avanzada. (92, 93)

Si bien no está dilucidado con exactitud cuál es el mecanismo exacto de osteogénesis, se describen algunos mecanismos, los cuales exponen que el movimiento de fluidos dentro de la matriz extracelular del hueso ejerce fuerza sobre los osteocitos y las células de revestimiento óseo. Dicho proceso desencadena la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas, lo que conlleva a la división y diferenciación de las células osteoprogenitoras. Esto permite la maduración de los osteoblastos y se adhiere a la superficie de la matriz para producir nuevo hueso. (91)

Las contracciones musculares generan un estrés por cizallamiento de fluido extracelular en la matriz ósea, provocando deformaciones en el hueso. Para eso, las cargas deben exceder las exigencias a las que se expone el hueso durante la vida diaria. Lo mismo ocurre con los impactos gravitacionales. (94)

Se ha demostrado que los ejercicios que estimulan la formación de hueso generalmente presentan las siguientes características: dinamismo, alta intensidad y corta duración del estímulo. (95)

Existen distintas modalidades de actividad física, las cuales pueden interferir sobre los distintos sistemas metabólicos del paciente en edad avanzada: entrenamiento de ejercicio activo de baja carga, resistencia progresiva/fuerza y actividad de impacto.

El ejercicio activo de baja carga hace referencia a la capacidad física y psíquica de soportar el cansancio frente a esfuerzos de larga duración y la capacidad de pronta recuperación luego de finalizar la actividad. El aporte energético se consigue a partir de una vía metabólica activada a partir de una intensidad media o baja continua. Además de mejorar la densidad ósea, inhibe la pérdida de minerales en el hueso, gracias al entrenamiento cardiovascular a intensidad media-alta. El tipo de actividad recomendada consiste en ejercicios sencillos y dinámicos, donde se movilicen grandes grupos musculares y que no suponga un estrés añadido ni un riesgo innecesario. Las actividades como la marcha, la natación o el baile serían un ejemplo de intervención adecuada para los pacientes de edad avanzada. Si bien presenta beneficios sobre la reducción de caídas, dado el entrenamiento del equilibrio, la ganancia muscular y la movilidad articular, no se evidencian grandes modificaciones en la calidad ósea. Para obtener resultados exitosos deberían ser caminatas de 4 horas o con alguna variación en el impacto, o combinarse con un trabajo de fuerza muscular. En el sector de la columna y la cadera es donde más se observan modificaciones de la densidad mineral ósea. Cabe destacar que los beneficios obtenidos se evidencian a lo largo del tiempo y se mantienen con la constancia de la actividad, exponiendo el retroceso que se genera al dejar de realizar la misma por un largo período. (96, 97)

El entrenamiento de resistencia progresiva (figura 6) tiene que ver con el trabajo de actividades con utilización de peso y/o bandas de resistencia; cuyo objetivo es el trabajo de fortalecimiento del tono y fuerza muscular (98, 99). Es la capacidad de los músculos para generar tensión y así vencer una resistencia determinada. Se clasifican en dos grupos respecto al comportamiento de la longitud de la fibra muscular en la contracción muscular; La contracción isométrica, donde no hay variación de la longitud del músculo, y la contracción isotónica, donde si hay modificación de la longitud muscular. El aporte energético es conseguido a partir de una vía metabólica que se activa en la actividad de corta duración y a una alta intensidad. Diversos estudios demuestran también los beneficios en el aumento o mantenimiento de la densidad mineral ósea, principalmente en mujeres postmenopáusicas,

debido a la acción estimulante de la tensión muscular sobre el tejido óseo (100). Por lo tanto, la interacción músculo-tendón-hueso durante el ejercicio de resistencia, incluso sin impacto, podría desarrollar algún efecto osteogénico sobre el hueso. Es por esto que es aplicable a aquellos pacientes de edad avanzada, con déficit funcionales y con presencia de osteoporosis o con riesgo a desarrollarla u otras patologías asociadas a la edad. (101-103)

Cabe destacar que una de las modalidades de trabajo de fuerza que mayores efectos positivos produce es la carga insertada en reposo. Se ha demostrado que los periodos de descanso aplicados entre ciclos de carga y repeticiones aumentan la mecano adaptación ósea, generando una mayor ganancia de fuerza respecto a una carga continua. Incluso se comprobó que aplicando menor carga y descanso se obtienen la misma respuesta perióstica que la aplicación de una carga de mayor magnitud, pero sin el descanso. Dicha eficacia tiene que ver con la acomodación celular, en donde las células mecano sensibles ajustan la rigidez citoesquelética en respuesta al flujo de líquidos, inhibiendo la liberación de moléculas de señalización proosteoblásticas. Por lo cual se concluye que pocas repeticiones de carga de intensidad moderada con reposo puede ser un estímulo adecuado para la formación de hueso.



Figura 6: Actividad de resistencia progresiva y fuerza. Fuente: García et al. Manual de ejercicio físico en personas de edad avanzada. 2013

La actividad de alto impacto presenta una gran influencia sobre la osteogénesis, siendo así un gran reductor de la carga de osteoporosis en pacientes de edad avanzada. Influye también en otros factores, ya que genera la prevención de los riesgos de caídas, a partir de mejoras en el equilibrio, propiocepción y fuerza muscular; como así también el aumento de

DMO. Dicha actividad consiste en saltar en sus distintas variantes. En distintos estudios se exponen las grandes mejoras de la densidad ósea en la cadera, principalmente (93, 104-106).

Es necesario mencionar que en personas que presentan osteoporosis muy avanzada se debe evitar los ejercicios de alto impacto, tanto por la debilidad del tejido óseo como así también por la exposición a caídas o desequilibrios a la cual se someten.

Además de la fragilidad ósea, la población de edad avanzada presenta con frecuencia algún otro deterioro músculo esquelético, que les impide participar en actividades físicas de alto impacto. Por lo tanto, una opción diferente al entrenamiento de la resistencia progresiva es la actividad en el agua.

El ambiente acuático es propicio para el desarrollo del equilibrio corporal y la fuerza muscular(95). A partir de las ondas de agua causadas por los movimientos de las personas desafían el centro de gravedad, lo que dificulta mantenerse equilibrado y estable, de esta manera, se estimula la acción de los músculos del tronco necesarios para controlar el equilibrio corporal. Además de ello, si se aplica un programa de ejercicios de alta intensidad todas las variables neuromusculares mejorarán: flexibilidad, postura unipodal, movilidad, fuerza de agarre y musculatura extensora. Es así como se podría tratar la prevención de caídas en esta población. Así mismo, si bien dicha actividad tiene un bajo impacto en el hueso dado la reducción de las fuerzas de gravedad, la evidencia demuestra que la actividad acuática posee beneficios en el metabolismo óseo (107). Dichos beneficios se obtienen a partir de ejercicios contra la resistencia del agua, ejecutados con la máxima velocidad, amplio rango de movimiento, pocas repeticiones y de alta intensidad (Figura 5). Estos ejercicios son efectivos para atenuar la resorción ósea y mejorar su formación, motivo por el cual se podrá mantener la densidad mineral y no perderla. (107).



Figura 7. Rehabilitación acuática. Fuente: Simas et al. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults. 2017.

VI- METODOLOGÍA

La estrategia metodológica utilizada para la realización del análisis de contexto respecto a los objetivos propuestos se llevó a cabo a partir de una revisión bibliográfica la cual contempló ensayos controlados aleatorios, metaanálisis, revisiones sistematizadas de búsqueda o investigaciones clínicas (tales como: estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, factores de riesgo, métodos diagnóstico, entre otros), en el periodo de 2010 al 2020. La búsqueda se realizó a través de bases de datos biomédicas, tales como: PubMed; Scielo; Lilacs; Medline; Biblioteca Virtual de Salud, Bireme.

En primera instancia, para llevar adelante dicha búsqueda se utilizaron distintas palabras claves en los buscadores, evidenciado en la tabla de palabras claves. En segunda instancia, se realizó la combinación de palabras claves. A continuación, se describe la búsqueda encontrada para cada estrategia de tratamiento que se investigó, la cual se desarrolla más adelante en el análisis de contexto. La selección de los artículos tuvo que ver, por un lado, con la validez del trabajo de investigación en cuanto a la cantidad de participantes y los criterios de inclusión y, por el otro, con el enfoque específico requerido para este trabajo que tenía que ver con la prevención del retardo de consolidación en pacientes de edad avanzada con los mencionados factores de riesgo a investigar.

Respecto a la plataforma vibratoria, los términos de búsqueda fueron “whole vibration body” y “bone density”, donde se encontraron 113 artículos de los cuales fueron útiles 10.

En referencia al tratamiento médico se encontraron 56 ensayos clínicos/metaanálisis a partir de la búsqueda de los términos “nutrition”, “fracture healing” y “drug effects”. Para el análisis de contexto se utilizaron 4, tomados de ejemplo para mostrar lo que la mayoría de los trabajos evidencian. Por otro lado, 13 de ellos se describen en el desarrollo del tratamiento, en la sección anterior.

En lo que respecta al análisis del LIPUS, se utilizaron como palabras claves “Low-intensity pulsed Ultrasound” y “fracture healing” y se obtuvieron 87 resultados. De ellos 7 artículos fueron usados en todo el trabajo y 3 se incluyen en el análisis de contexto.

En cuanto a PEFM, se utilizaron la combinación de “Pulsed Electromagnetic field therapy” y “fracture healing” y se hallaron 95 artículos de investigación. Fueron utilizados 9 de ellos, de los cuales 3 se describen para el análisis de contexto.

Por último, para la actividad física se utilizaron distintas combinaciones de palabras claves, las cuales fueron: “Bone density”, “Resistance training”, “Osteoporosis”, “exercise” y “multimodal exercise”. De allí surgieron 287 trabajos de investigación y fueron seleccionados 20. De estos últimos fueron analizados 5 para el análisis de contexto.

Tabla de palabras claves

	Término libre	DeCS	Mesh
#1	Consolidación ósea	Curación de fractura	Fracture Healing
#2	Falta de consolidación ósea	Fracturas no consolidadas	Nonunion/ fracture ununited
#3	Retardo de consolidación		Delayed healing
#4	Edad avanzada	Anciano	Elderly
#5	Densidad mineral ósea	Densidad ósea	Bone density
#6	Osteoporosis	Osteoporosis	Osteoporosis
#7	Fractura	Fractura	Fracture bones
#8	Ejercicio	Ejercicio	Excercise
#9	Actividad física		Multimodal excercise
#10	Entrenamiento de resistencia	Entrenamiento de resistencia	Resistance training
#11	Plataforma vibratoria		Whole body vibration
#12	LIPUS	Ondas ultrasónicas	Low-intensity pulsed ultrasound
#13	PEMF		Pulsed Electromagnetic Field Therapy
#14	Nutrición	Nutrición	Nutrition

VII- ANÁLISIS DE CONTEXTO

Con la finalidad de exponer la evidencia sobre los tratamientos que abarcan los distintos factores de riesgo que predisponen a una consolidación tardía, se detalla a continuación una breve descripción de lo hallado. Al finalizar la sección se realizará un cuadro que compare los distintos tratamientos aplicados a cada factor de riesgo con la cantidad de participantes y los resultados obtenidos. Cabe destacar que en los estudios que se encontraron no se hallaron resultados en pacientes con fracturas, por lo cual, dado la estrecha relación entre la densidad mineral ósea y la alteración de la consolidación, se decidió analizar los estudios que evaluaron el aumento de la DMO.

a. Plataforma vibratoria

La **plataforma vibratoria** es una herramienta que fue evaluada para tratar la osteoporosis y las alteraciones que se presentan en la edad avanzada, a partir del aumento de la densidad mineral ósea. Se hallaron en la búsqueda resultados contradictorios. Es decir, en muchos se observaban cambios positivos en la DMO, pero en otros no se observaban cambios aparentes. A continuación, se analizan los artículos que tomaron relevancia.

Ruan et al, en el año 2008, analizaron 116 mujeres postmenopáusicas con la utilización de la plataforma vibratoria ZD-10. El estímulo fue de 10 minutos, 5 veces por semana, durante 6 meses. La frecuencia fue de 30Hz y una amplitud de 5 mm. Los resultados fueron: un aumento de la DMO lumbar de 4,3% y del cuello femoral 3,2%; respecto al grupo control que obtuvo un descenso de DMO de 1,9% tanto en lumbar como en el cuello femoral. (108)

Beck et al, en el año 2010, analizaron 47 mujeres postmenopáusicas con la utilización de las plataformas vibratorias Juvent 1000 (vertical) y Galileo 2000. El estímulo fue de 15 minutos, 2 veces por semana, durante 8 meses. La frecuencia fue de 30Hz y una amplitud de 0,3g de velocidad para la Juvent 1000; y, una frecuencia de 12,5 Hz y una velocidad de 1g, para la plataforma Galileo 2000. Los resultados fueron: un descenso de la DMO de -6,6% en lumbar y -6% en el trocánter en el grupo control. (109)

Bember et al, en el año 2010, analizaron 55 mujeres postmenopáusicas con la utilización de la plataforma vibratoria Power Plate. El estímulo fue de 10 minutos, 3 veces por semana, durante 8 meses. La frecuencia fue de 30Hz y una velocidad de 2,5 g. Los resultados fueron:

un ligero aumento de la DMO del radio respecto al grupo control; y, un descenso de DMO de cadera y cuello femoral derecho en el grupo control. (110)

Slatkosvska et al en el año 2011, analizaron 202 mujeres postmenopáusicas con la utilización de la plataforma vibratoria no especificada. El estímulo fue de 20 minutos, 7 veces por semana, durante 12 meses. La frecuencia fue entre 90-30Hz y una velocidad entre 0,3-2,2 g. Los resultados fueron: sin efectos significativos de la densidad mineral ósea entre aplicaciones y grupo control. (111)

Von Stengel et al, el año 2011, analizaron 108 mujeres postmenopáusicas con la utilización de la plataforma vibratoria no especificada. El estímulo fue de 15 minutos por sesión, 3 veces por semana, durante 12 meses. La frecuencia fue de 12,5Hz y una amplitud de 12 mm. Los resultados fueron: Un aumento de la DMO lumbar de 0,5-0,7% y del cuello femoral 0,3-1,1%, respecto al grupo control. (112)

Chung- Liang et al, en el año 2013, analizaron 32 mujeres postmenopáusicas con la utilización de la plataforma vibratoria LV1000. El estímulo fue de 5 minutos, 3 veces por semana, durante 6 meses. La frecuencia fue de 30Hz y una velocidad de 3,2 g. Los resultados fueron: un aumento de la DMO de 2,03%, respecto al grupo control, el cual tuvo un descenso de DMO de 0,05%. (113)

b. LIPUS

Respecto a la aplicación de **LIPUS** se encontraron varios estudios que evidenciaban sus beneficios en la prevención del retardo, contemplando varios factores de riesgo.

Schofer M et al, en el 2010, analizaron 101 individuos de los cuales 51 utilizaron LIPUS y 50 un dispositivo simulado, luego de presentar fracturas retardadas. Utilizaron los siguientes parámetros: frecuencia de 1,5 MHz, pulsada de 1kHz, duración de pulso 200us, y 30mW/cm² de intensidad. Los resultados exponen un aumento del 34% de la DMO en los pacientes tratados, respecto al grupo control. Por otra parte, hubo un 65% de consolidación ósea del grupo tratado, contra un 46% del grupo control. (84)

Cook SD et al, en 1997, estudiaron a pacientes fumadores que presentaban retardo de consolidación. Para la fractura tibial analizaron a 60 pacientes, de los cuales el retardo se redujo un 41% en aquellos fumadores que obtuvieron tratamiento con LIPUS, comparado con el 26% del grupo de no fumadores. Respecto a la fractura de radio distal, de los 51

pacientes se redujo un 51% en los fumadores tratados, respecto al 34% del grupo que no fumaba. (114)

Coords y colaboradores, en el año 2011, realizaron un estudio en ratas fracturadas con y sin diabetes, para evaluar el efecto de LIPUS en ellas. El tratamiento se efectuó con 30 mW / cm² de intensidad a 1,5 MHz en un área de 3,88 cm. . El análisis histomorfológico in vivo mostró un aumento doble en el porcentaje de cartílago dentro del callo de fractura de los animales tratados con LIPUS 7 días después de la fractura en comparación con el grupo diabético que no recibió tratamiento. Asimismo, el grupo diabético demostró una regulación positiva de la expresión del factor de crecimiento y angiogénesis dentro del callo con la adición de LIPUS. (115)

c. PEMF

Zliegler et al, en el año 2019, realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego a 74 pacientes con cirugía de osteotomía tibial. Se evaluó la aplicación de las ondas electromagnéticas pulsadas de baja intensidad, a partir de la aplicación de 16 Hz de frecuencia y una intensidad de 5,82ut, 7 minutos por día durante un mes. Los resultados fueron una consolidación significativamente mayor en pacientes de edad avanzada. (116)

Elsisi et al, en el año 2015, analizaron a 30 mujeres de edad avanzada, durante 12 semanas. Las opciones del aparato se ajustaron a muy baja frecuencia (33 Hz) y muy baja intensidad (50 Gauss), durante 30 minutos, según el manual de instalación. Las participantes mejoraron su densidad mineral ósea de cuello de fémur en un 1,36%, de L2 un 32,2%, de L3 un 23,95% y de L4 un 27,55%; respecto a un grupo control que fue una densidad de 2,58% para el cuello de fémur, 2,27% para el L2, 2,5% para L3 y 2,58% para L4. (117)

Li et al, en el año 2019, estudiaron a 61 mujeres posmenopáusicas con osteopenia, de 53 a 85 años. Las mismas completaron el tratamiento con PEMF y placebo. La sesión fue de 40 minutos tres veces por semana, durante 6 meses. La frecuencia fue de 5 kHz y la intensidad de 50 Gauss. Los resultados mostraron un aumento de la densidad mineral ósea de la columna lumbar y la cadera en 1,46% a 2,04%. (118)

d. Actividad física

Respecto a la **actividad física** se exponen diversos estudios para observar que actividad genera mejor beneficio en los distintos factores de riesgo.

Watson et al, en el año 2015, estudian a 28 mujeres postmenopáusicas ($66,1 \pm 4,8$ años), con puntuación T media de la columna lumbar de -2,15, durante 8 meses. El estímulo fue de 30' dos veces por semana con aplicación de entrenamiento de resistencia progresiva de alta intensidad con carga de impacto. Los resultados evidencian una mejora significativa en el cuello femoral (+2,8%) y la DMO de columna lumbar (+3,3%). (119)

Gianoudis et al, en el año 2014, publican un estudio donde reclutan a 162 participantes mayores de 60 años. A los cuales se les aplica un entrenamiento de ejercicios combinados con carga de peso, impacto moderado, resistencia y funcionales/equilibrio; durante 12 meses, tres veces por semana. Los resultados fueron una mejora positiva de 1,1% en la DMO de columna lumbar (L2-L4) y de 1,0% en el cuello femoral, respecto a los participantes control. (120)

Multanen et al, en el año 2017, analizó 80 mujeres postmenopáusicas con artrosis leve de rodilla durante 12 meses, asignadas aleatoriamente al grupo de ejercicio (n=40) o control (n=40). El ejercicio constaba en tres sesiones semanales de 55 minutos de ejercicio aeróbico y step de alto impacto, realizado durante 12 meses. La actividad incluía carga de alto impacto (saltos) y un cambio rápido de dirección. La carga se incrementó gradualmente en el transcurso de la intervención a intervalos de 3 meses al aumentar la altura de los escalones y la altura del obstáculo sobre el que se les pidió a los participantes que saltaran. La resistencia estructural del cuello femoral se evaluó con absorciometría rayos X de doble energía. La región del cartílago de rodilla se midió a partir de resonancias magnéticas. Además, se utilizó un monitor de movimiento corporal basado en acelerómetro del cuello femoral. Como resultado se observó una diferencia significativa entre los grupos en la fuerza de flexión de cuello femoral del 4,4% a favor del grupo intervenido. La participación en el ejercicio no tuvo efecto sobre la composición del cartílago de la rodilla. (121)

Howe y colaboradores, en el año 2011, realizaron un metaanálisis donde analizaron 43 ensayos de control aleatorios que incluyeron 4.320 mujeres postmenopáusicas, con el fin de evaluar la mejor opción de ejercicio para mejorar los valores de la densidad mineral ósea. Los resultados evidenciaron distintos beneficios según la actividad. Por un lado, revisaron 9

estudios con 292 participantes donde observaron que el entrenamiento de resistencia de alta intensidad sin impacto en la extremidad inferior mejora la DMO del cuello femoral y columna lumbar. Por otro lado, observaron mejoras en la DMO de columna lumbar y muñeca a partir de ejercicios con carga dinámica de baja fuerza (Como caminar). También hubo mejoras de DMO en cadera y trocánter, a partir de ejercicios con carga dinámica (Como saltar o trotar), chequeado en 10 estudios con 568 participantes. Asimismo, observaron en 10 estudios con 823 participantes, que a partir de ejercicios combinados (resistencia + aeróbico + impacto), se obtuvo un efecto significativo sobre la DMO en tres sitios: cuello del fémur; columna vertebral; y trocánter. Por el contrario, donde no encontraron mejoras fue en ejercicios de baja carga sin esfuerzo (Entrenamiento de poco peso y mucha repetición), analizado en 6 estudios de 231 participantes. (122)

Moreira y cols, en el año 2013, evaluaron los efectos de 24 semanas de un programa de ejercicio acuático de alta intensidad (HydrOS) sobre los marcadores de remodelación ósea y la masa ósea de mujeres posmenopáusicas. Los resultados mostraron un aumento en el marcador de formación ósea del 15,8% y aunque ambos grupos experimentaron mejoras significativas en el marcador de resorción ósea, este aumento fue menos considerable en el grupo tratado, 29% contra el 15% en el grupo control. La DMO del trocánter femoral presentó una reducción del 1. 2% en el grupo control, mientras que en el grupo tratado no se observó ningún cambio. (54)

e. Tratamiento médico

En referencia al tratamiento médico se exponen los artículos encontrados acerca de: la vitamina D, Ranelato de estroncio y Teriparatida. Los cuales abarcan la prevención del retardo tratando los distintos factores de riesgo.

Kitaguchi et al, en el año 2019, estudiaron a 48 sujetos con fractura vertebral osteoporótica aguda, quienes recibieron vitamina D3 activada y suplementos de calcio o una inyección subcutánea semanal de teriparatida (56,5ug) en combinación con vitamina D3 activada y suplementos de calcio durante 12 semanas. La estabilidad vertebral se evaluó mediante radiografía simple lateral. Los resultados fueron una tasa de unión ósea

significativamente mayor en el grupo de TPTD de un 81%, respecto al grupo control que fue de un 40%. (123)

Peichl y col, en el año 2011, demostraron que 100 µg diarios de hormona paratiroidea 1-84 vía subcutánea acelera la unión en mujeres mayores de 70 años con osteoporosis, con fracturas de las ramas pubianas y aumenta la densidad mineral ósea. Se analizaron 65 pacientes de las cuales 21 pacientes recibieron esta hormona y 44 fueron grupo control. Todas ellas recibieron 1000mg de calcio y 800 UI de vitamina D. A partir de tomografías computarizadas observaron que el 100% de las pacientes en tratamiento presentaron puente cortical completo en 8 semanas, respecto a un 9,1% de ello en el grupo control. La mediana de tiempo fue de 7,8 semanas para el grupo tratado, en comparación con 12,6 semanas en el grupo control. Para la semana 12 la consolidación ósea fue completa en todas los participantes salvo en 14 mujeres del grupo control que finalizaron entre las 13 y 18 semanas. (124)

Scaglione et al, en el año 2015, seleccionaron a 40 pacientes entre 60 y 83 años con fractura de muñeca que hayan recibido tratamiento conservador por 35 días. Los participantes se dividieron en dos, con 20 en cada grupo. El grupo A recibió 1200mg/día de calcio y 800 UI/día vitamina D y el grupo B, sumado a lo anterior, 2g de estroncio al día. Las radiografías luego de los 35 días no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado y el grupo control.(125)

Shengan Lou et al, en el año 2016, realizaron un metaanálisis que incluyó un total de 251 pacientes de edad promedio de 70.3, con fracturas en miembro superior (fractura de radio distal y húmero proximal) y miembro inferior (fracturas pélvicas y de cadera); repartidos en 5 ensayos. Había 125 pacientes en el grupo experimental, con aplicación de teriparatida o PTH-84 (20ug y 100ug, respectivamente). Según los resultados, los pacientes que fueron tratados con teriparatida tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de curación de la fractura radiológica en comparación con el grupo de control (diferencia media estandarizada (DM) de -4,54 días; intervalo de confianza (IC) del 95%: -8,80 a -0,28). El análisis evidenció que el grupo de miembros inferiores tuvo un tiempo de curación más corto (DM: -6,24 días; IC 95%: -7,20 a -5,29), pero el grupo de miembro superior no (DM de -1 días; IC del 95%: -0,2 a 0,2). Los resultados mostraron que, en caso de fracturas

osteoporóticas, la teriparatida es una terapia viable capaz de tratar la osteoporosis subyacente y acelerar la curación de la fractura, especialmente en mujeres osteoporóticas.(126)

f. Cuadro comparativo

Estudio	N° pacientes	Factor de riesgo	Tratamiento	Resultado
Ruan et al (2008)(108)	116	Osteoporosis. Edad avanzada	Plataforma vibratoria.	PV: ↑DMO lumbar (4,3%), ↑DMO cuello femoral (3.2%). Grupo control: ↓DMO lumbar (1,9%), ↓DMO cuello femoral
Beck et al.(109) (2010)	47	Edad avanzada	Plataforma vibratoria.	Grupo control: ↓DMO trocánter (- 6 %), zona lumbar (- 6,6 %)
Bemben et al (2010)(110)	55	Edad avanzada	Plataforma vibratoria.	Grupo control: ↓DMO cadera y cuello femoral derecho PV: ↑ligeramente DMO radio que grupo control.
Slatkovska et al.(2011)(111)	202	Edad avanzada	Plataforma vibratoria	No efectos significativos DMO entre aplicación y grupo control.
Von Stengel et al (2011)(112)	108	Edad avanzada	Plataforma vibratoria.	↑DMO zona lumbar (0,7-0,5 %), ↑DMO cuello femoral (0,3-1,1 %)
Chung- Liang et al. (2013)(113)	32	Edad avanzada	Plataforma vibratoria	PV: ↑DMO (2,03 %) Grupo control: ↓DMO (0,05 %)
Schofer et at (2010)(84)	101	Osteoporosis	LIPUS	34% de aumento de DMO en pacientes tratados.
Cook SD et al (1997)(114)	110	Tabaquismo	LIPUS	Fractura tibia: 41% fumador-26% no fumador Fractura radio distal:51% fumador- 34% no fumador

Coords et al (2011)(115)	ratas	Diabetes	LIPUS	Regulación positiva de la expresión del factor de crecimiento, cartilago y angiogénesis dentro del callo.
Ziegler et al (2019) (116)	74	Edad avanzada	PEMF	Consolidación significativamente mayor en fracturas edad avanzada
Elsisi et al(2015) (117)	30	Edad avanzada Osteoporosis	PEMF	DMO fémur:1,36%vs 2,27% DMO L2: 32,2%vs 2,27% DMO L3: 23,95%vs2,5% DMO L4: 27,55%vs2,58%;
Li et al (2019) (118)	61	Edad avanzada Osteoporosis	PEMF	DMO columna lumbar y cadera en 1,46% a 2,04%.
Watson et al (2015) (119)	37	Osteoporosis	Ejercicio físico de resistencia	+2,8% DMO cuello femoral y +3,3% DMO lumbar
Howe et al (2011) (100)	292	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicio de resistencia progresiva (alta fuerza sin peso)	Aumento DMO fémur y columna lumbar
Gianoudis et al(2014) (120)	162	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicio físico combinado: Resistencia. Carga de peso. Impacto. Equilibrio.	↑DMO lumbar (1,1%) ↑DMO Cuello fémur (1,0%)
Howe et al (2011) (100)	823	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicio combinado: Resistencia progresiva. Aeróbico. Impacto.	Aumento DMO cuello femoral
Multanen et al(2017) (104)	80	Osteoporosis	Ejercicio de alto impacto	Fuerza de flexión de cuello femoral del 4,4% a favor del grupo intervenido
Howe et al(2011)(100)	568	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicios de carga dinámica de alta fuerza (Plataformas p/ saltar, correr, vibrar)	Aumento DMO trocánter y cadera total.
Howe et al (2011)(100)	231	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicio baja carga sin esfuerzo (Poco peso, mucha repetición)	No se observaron diferencias significativas
Howe et al(2011)(100)	705	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicios carga dinámica de baja fuerza (caminar, Tai chi)	Aumento DMO columna vertebral y muñeca

Moreira et al (2013)(107)	108	Osteoporosis Edad avanzada	Ejercicios de alta intensidad en el agua	Resorción ósea: 29% grupo tratado, 15% grupo control. Descenso DMO 1,2% grupo control.
Kiraguchi et al(2019)(123)	48	Osteoporosis Déficit vit D	Teriparatida, calcio y vitamina D	81% tasa de unión ósea en grupo tratado 40% tasa de unión ósea en grupo control
Peichl et al(2011)(124)	65	Osteoporosis Edad avanzada Déficit vit D	Parathormona 1-84, calcio y vitamina D	Curación de fractura en 8 semanas, respecto a 12,5 del grupo control
Scaglione et al (2015)(125)	40	Osteoporosis Edad avanzada Déficit vit D	Estroncio, calcio y vitamina D	No presenta cambios significativos
Shengan Lou et al (2016)(126)	251	Osteoporosis Edad avanzada	Parathormona y teriparatida	Diferencia media de -4,6 días de curación más rápida del grupo tratado respecto al grupo control.

VIII- RESULTADOS

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en el análisis de los artículos expuestos en la sección anterior, los cuales refieren a la evidencia respecto a los tratamientos existentes para los distintos factores de riesgo que predisponen a un retardo de consolidación.

En referencia a los 6 estudios de plataforma vibratoria analizados en la sección anterior, 560 son los participantes estudiados y, en los mismos se observan las discrepancias entre los autores. Por un lado, Slatkosvska et al no encuentra grandes modificaciones en los resultados, al igual que Beck et al que no muestra cambios en la DMO, pero este último sí refleja resultados negativos en aquellos que no utilizan dicha plataforma. Por el otro, Ruan et al, Bember et al, Von Stengel et al y Chuan-Liang et al sí describieron el aumento de DMO en lumbar y cuello femoral. Por lo cual, si bien no todos encontraron resultados positivos, la mayoría demostró que sí es beneficiosa la utilización de la misma.

Con respecto a la actividad física, se analiza un metaanálisis y 4 ensayos controlados, que incluyeron a 4320 mujeres postmenopáusicas y 387 participantes de sexo combinado, respectivamente, cuya edad variaba entre los 50 y +80 años. Abarcaron a la osteoporosis y la edad avanzada, dos factores de riesgo para el retardo de consolidación. Respecto a los análisis, 329 participantes realizaron actividad de resistencia progresiva y los resultados indicaron significativos aumentos en la DMO de columna lumbar y cuello femoral. De los 985 participantes que llevaron a cabo combinación de ejercicios se obtuvo beneficios en la DMO de cuello femoral y lumbar. En referencia a los 648 participantes que realizaron salto se observaron aumento en la DMO de cuello femoral, pero no en columna lumbar; distinto a lo evidenciado en los 705 participantes que ejecutaron caminata, en donde sí se observó beneficios en columna lumbar. En última instancia, el análisis de 108 mujeres postmenopáusicas que realizaron ejercicios en el agua de alta intensidad mostró beneficios en la resorción ósea y la mantención de la DMO de cadera. Se observa, que la aplicación de entrenamiento de resistencia progresiva y la actividad de alto impacto son lo que generan mayor estímulo en la masa ósea. Cabe aclarar que, respecto al predominio del sexo, las mujeres postmenopáusicas son las más estudiadas.

En referencia a los 3 artículos encontrados de LIPUS, donde se analizaron a 210 participantes en dos de los estudios y en otro estudiaron a ratas, se observan beneficios en la

reducción de fracturas en pacientes osteoporóticos, disminución del retardo en pacientes fumadores y posibles beneficios de la aplicación de este en pacientes diabéticos. Con respecto a la señal que más se utiliza en los estudios es de una intensidad de 30 mW/cm^2 , con una frecuencia de 1,5 MHz y pulsada a 1 kHz.

En cuanto a la aplicación de PEMF se hallaron 3 artículos, los cuales reunieron 165 participantes. Los factores de riesgo que investigaron estos son la edad avanzada y la osteoporosis. Respecto a la señal más utilizada en ellos, la misma es de 5-16-33Hz de frecuencia con una intensidad menos a 50 Gauss. De la misma se evidenció que cuanto menor era la frecuencia mayor era el resultado positivo en los parámetros obtenidos, por lo cual la frecuencia de 5Hz es lo más recomendable. En los mismos se destacaron las mejorías en la densidad mineral ósea tanto del cuello femoral como la de la columna lumbar. Asimismo, uno de los artículos remarcó la prevalencia de la consolidación en los participantes de edad avanzada, respecto a los menores de 55 años de edad.

En cuanto a lo que respecta al tratamiento médico se seleccionaron 4 artículos que reúnen 404 participantes, en donde se estudió la influencia de la Parathormona (100 μg de 1-84 PTH o 20-40 μg de teriparatida), la vitamina D (800 mg por día), el calcio (1000-1200 mg por día y el estroncio (2g por día) en las fracturas presentadas en pacientes de edad avanzada. Los factores de riesgo que se trataron son la osteoporosis, la edad avanzada y la deficiencia de vitamina D. En dichos artículos se expuso que la aplicación de la Parathormona genera un aumento de la consolidación ósea en fracturas de pacientes de edad avanzada con osteoporosis, reduciendo también los tiempos de curación. Así mismo, mostraron que tanto la aplicación de vitamina D, como el calcio y el estroncio no lograron dar resultados estadísticamente significativos en la consolidación ósea.

IX- CONCLUSIONES

Luego de la revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo de investigación, es posible arrojar algunas conclusiones. Las mismas son fundadas en el análisis de la búsqueda y selección de los artículos académicos destinados al estudio sobre cómo abordar la prevención del retardo de consolidación ósea en pacientes de edad avanzada, a partir del análisis de los factores de riesgo.

Por un lado, la búsqueda detectó que los factores de riesgo que predisponen a esta alteración con mayor recurrencia son: edad avanzada, osteoporosis, diabetes, tabaquismo y carencia de vitamina D en adultos mayores. Respecto a ello, si bien existe una extensa bibliografía sobre los tratamientos enfocados a los diversos factores de riesgo mencionados, no se halló evidencia concluyente que abarque la totalidad de los mismos.

Por otro lado, los autores estudiados enfatizaron en la osteoporosis y la edad avanzada como los factores de riesgo de mayor incidencia. En consecuencia a ello, los tratamientos aplicados una vez efectuada la fractura fueron enfocados a dichas problemáticas. Los que se encontraron con mayor intervención en ello se basan en: la utilización de medicación por parte del médico, tanto el uso de vitamina D como el Ranelato de Estroncio y la teriparatida; como así también, por parte del kinesiólogo, la aplicación de estimulación biofísica y realización de entrenamiento con ejercicios de distinta modalidad.

Llegando al final de este recorrido es necesario tener presente nuevamente la pregunta inicial que se produjo en base a la problemática planteada: *¿Es posible disminuir la incidencia del retardo de consolidación ósea en pacientes de edad avanzada a partir de un programa de prevención?*

La respuesta, a partir de lo expuesto a lo largo de la investigación respecto al análisis de los cuatro objetivos planteados, induce a creer que sí. Dado que, por un lado, cabe destacar que la inclusión de programas de ejercicio físico ha demostrado ser una de las estrategias más eficaz y efectiva a la hora de prevenir las caídas en estos pacientes, como así también reducir los factores de riesgo para el retardo de consolidación dado que se presente la fractura.

Se debe señalar que se requiere un amplio conocimiento para la implementación, y ejecución de todas estas herramientas terapéuticas mencionadas. La tarea del kinesiólogo profesional formado en esta área de la salud tiene como función dentro de un equipo multidisciplinario: la evaluación individual del paciente, la implementación adecuada de los programas de ejercicio físico, el control y la realización de los ajustes necesarios para brindar a los pacientes la mejor calidad de los resultados. Al igual que con la aplicación de los agentes biofísicos mencionados. Entonces su participación, respecto a la prevención del retardo de consolidación, ocurre en distintos momentos: por un lado, previamente a una fractura, ya que actuaría en la mejora de la calidad ósea en pacientes ancianos, promoviendo en ellos la actividad física tanto de resistencia aeróbica como el trabajo de fuerza; y, por otro lado, una vez ocurrida la fractura, tiene distintas herramientas para aplicar, evaluadas en este trabajo de investigación, tales como: el uso de plataforma vibratoria, el PEFM, LIPUS, movilización pasiva temprana.

Por último, si bien existe un gran cuerpo de conocimiento abocado al estudio del impacto de los tratamientos mencionados sobre la prevención del retardo de consolidación, se considera necesario profundizar con evidencia científica que aumente el respaldo de la utilidad como herramientas terapéuticas preventivas.

X- BIBLIOGRAFÍA

1. Court-Brown CM, McQueen MM. Global Forum: Fractures in the Elderly. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2016;98(9):e36.
2. Salcedo Zunino LA DMdP, Vanoli F, Murillo B, Allende C. Valores de vitamina D en fracturas no consolidadas. [Vitamin D levels in non-union fractures]. Rev AsocArgOrt y Traumatol. 6 de Agosto de 2016;3(81):163-9.
3. Sánchez A, Salerni H. retardo de consolidación de fracturas. Actual Osteol. 2015;11(1):47-56.
4. 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. 2014;45 Suppl 2:S3-7.
5. Fiatarone Singh MA. Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2014;17(1):12-24.
6. Phillips SM. Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia. Advances in nutrition (Bethesda, Md). 2015;6(4):452-60.
7. Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. Fracture non-union: who is at risk? Injury. 2013;44(11):1379-82.
8. Hoppenfeld S, Murthy VL, Novela AG, Gómez AS, Gutiérrez RA. Fracturas: tratamiento y rehabilitación. Consolidación osea: Marbán; 2001. p. 1-6.
9. Foulke BA, Kendal AR, Murray DW, Pandit H. Fracture healing in the elderly: A review. Maturitas. 2016;92:49-55.
10. Cris L. Colton AFD, Ulrich Holz, Peter E. Ochsner. Biología y biomecánica en el tratamiento de las fracturas. Principios AO en el Tratamiento de Fracturas Barcelona: Mas.son; 2003.
11. Oscar SFSyV. Ortopedia y traumatología. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2010. p. 1-17.
12. Gibon E, Lu LY, Nathan K, Goodman SB. Inflammation, ageing, and bone regeneration. Journal of orthopaedic translation. 2017;10:28-35.
13. Hankenson KD, Zimmerman G, Marcucio R. Biological perspectives of delayed fracture healing. Injury. 2014;45 Suppl 2(0 2):S8-s15.

14. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature reviews Rheumatology*. 2012;8(3):133-43.
15. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *Journal of dental research*. 2011;90(7):830-40.
16. Stranks AJ, Hansen AL, Panse I, Mortensen M, Ferguson DJ, Puleston DJ, et al. Autophagy Controls Acquisition of Aging Features in Macrophages. *Journal of innate immunity*. 2015;7(4):375-91.
17. Barrett JP, Costello DA, O'Sullivan J, Cowley TR, Lynch MA. Bone marrow-derived macrophages from aged rats are more responsive to inflammatory stimuli. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12:67.
18. Wang Y, Wehling-Henricks M, Samengo G, Tidball JG. Increases of M2a macrophages and fibrosis in aging muscle are influenced by bone marrow aging and negatively regulated by muscle-derived nitric oxide. *Aging cell*. 2015;14(4):678-88.
19. Cecílio CA, Costa EH, Simioni PU, Gabriel DL, Tamashiro WM. Aging alters the production of iNOS, arginase and cytokines in murine macrophages. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2011;44(7):671-81.
20. Smallwood HS, López-Ferrer D, Squier TC. Aging enhances the production of reactive oxygen species and bactericidal activity in peritoneal macrophages by upregulating classical activation pathways. *Biochemistry*. 2011;50(45):9911-22.
21. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2010;21(6):369-74.
22. Sánchez A, Oliveri MB, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia SR. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. 2013.
23. Hormaza MP, Cuesta D, Martínez LM, Massaro MM, Campo MN, del Pilar Vélez M, et al. Niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2011;62(3):231-6.
24. Traumatología CHUdS. Fractura de la extremidad distal del radio en un paciente con osteoporosis y déficit de vitamina D. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol (Supl)*. 2017;82:28-32.

25. Angel B, Sanchez H, Lera L, Cea X, Albala C. Vitamin D deficiency/insufficiency and obesity and metabolic disorders in community-living Chilean elderly people. *J Aging Res Clin Pract.* 2013;2(3):251-6.
26. Varsavsky M, Munoz MR, Rubio VÁ, Becerra A, Martín AG, Díaz-Guerra GM, et al. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2018.
27. Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E, López M, Saavedra Y, Klaber I. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. *Revista médica de Chile.* 2016;144(2):175-80.
28. Carrasco G M, Domínguez De L A, Martínez F G, Ihle S S, Rojas Á V, Foradori C A, et al. Niveles de vitamina D en adultos mayores saludables chilenos y su relación con desempeño funcional. *Revista médica de Chile.* 2014;142:1385-91.
29. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich A, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *European journal of clinical nutrition.* 2004;58(2):337-42.
30. de Endocrinología SC, de Reumatología SC. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, 2018. *Revista Cubana de Endocrinología.* 2019;30(1).
31. López Gavilánez E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Riofrío J, Segale Bajaña A. Fracturas osteoporóticas de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2018;10(2):63-70.
32. World Health O. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. Geneva: World Health Organization; 1994.
33. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. *Revista Cubana de Endocrinología.* 2014;25:1-34.
34. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2013;16(4):455-66.
35. Schurman L, Galich AM, González C, González D, Messina OD, Sedlinsky C, et al. Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2017;77.

36. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(8):756-65.
37. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Current osteoporosis reports*. 2015;13(5):327-35.
38. Wukich DK, Joseph A, Ryan M, Ramirez C, Irrgang JJ. Outcomes of ankle fractures in patients with uncomplicated versus complicated diabetes. *Foot & Ankle International*. 2011;32(2):120-30.
39. Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, Kerckhofs G, Vandamme K. The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:6.
40. Henderson S, Ibe I, Cahill S, Chung Y-H, Lee FY. Bone quality and fracture-healing in type-1 and type-2 diabetes mellitus. *JBJS*. 2019;101(15):1399-410.
41. Olarte CM, Rueda G, Cuello MK, Curieux JLT, Sánchez ORH, Ealo MAM. Factores asociados con infección en fracturas diafisarias de tibia. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*. 2017;31(3):142-9.
42. Martín Pastor SM. Factores que influyen en la pseudoartrosis de las fracturas distales de fémur. 2017.
43. Liu W, Xiao J, Ji F, Xie Y, Hao Y. Intrinsic and extrinsic risk factors for nonunion after nonoperative treatment of midshaft clavicle fractures. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2015;101(2):197-200.
44. Jeffcoach DR, Sams VG, Lawson CM, Enderson BL, Smith ST, Kline H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' impact on nonunion and infection rates in long-bone fractures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):779-83.
45. Zura R, Braid-Forbes MJ, Jeray K, Mehta S, Einhorn TA, Watson JT, et al. Bone fracture nonunion rate decreases with increasing age: A prospective inception cohort study. *Bone*. 2017;95:26-32.
46. Capone A, Orgiano F, Pianu F, Planta M. Orthopaedic surgeons' strategies in pharmacological treatment of fragility fractures. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014;11(2):105.
47. Cheng C, Shoback D. Mechanisms Underlying Normal Fracture Healing and Risk Factors for Delayed Healing. *Current osteoporosis reports*. 2019;17(1):36-47.

48. Sprague S, Petrisor B, Scott T, Devji T, Phillips M, Spurr H, et al. What is the role of vitamin D supplementation in acute fracture patients? A systematic review and meta-analysis of the prevalence of hypovitaminosis D and supplementation efficacy. *Journal of orthopaedic trauma*. 2016;30(2):53-63.
49. Robertson DS, Jenkins T, Murtha YM, Della Rocca GJ, Volgas DA, Stannard JP, et al. Effectiveness of vitamin D therapy in orthopaedic trauma patients. *Journal of orthopaedic trauma*. 2015;29(11):e451-e3.
50. Haines NM, Kempton L, Seymour R. The effect of acute high-dose vitamin D supplementation on fracture union in patients with hypovitaminosis D: A pilot study. Tampa, FL: OTA. 2014.
51. Nino S, Soin SP, Avilucea FR. Vitamin D and Metabolic Supplementation in Orthopedic Trauma. *The Orthopedic clinics of North America*. 2019;50(2):171-9.
52. 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. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2013;133(2):187-92.
53. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone*. 2014;64:288-97.
54. Nozaka K, Shimada Y, Miyakoshi N, Yamada S, Hongo M, Kasukawa Y, et al. Combined effect of teriparatide and low-intensity pulsed ultrasound for nonunion: a case report. *BMC research notes*. 2014;7:317.
55. Takeuchi A, Matsubara H, Yamamoto N, Hayashi K, Miwa S, Igarashi K, et al. Successful treatment of pathologic femoral shaft fracture associated with large arteriovenous malformations using a 3-dimensional external fixator and teriparatide: a case report. *BMC surgery*. 2019;19(1):35.
56. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, De Paola G, Pini E, Guido G. Atrophic femoral nonunion successfully treated with teriparatide. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2013;23(2):291-4.
57. Lin EA, Liu C-J, Monroy A, Khurana S, Egol KA. Prevention of Atrophic Nonunion by the Systemic Administration of Parathyroid Hormone (PTH 1–34) in an Experimental Animal Model. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2012;26(12):719-23.

58. Della Rocca GJ, Crist BD, Murtha YM. Parathyroid Hormone: Is There a Role in Fracture Healing? *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2010;24:S31-S5.
59. Nozaka K, Shimada Y, Miyakoshi N, Yamada S, Hongo M, Kasukawa Y, et al. Combined effect of teriparatide and low-intensity pulsed ultrasound for nonunion: a case report. *BMC research notes*. 2014;7(1):317.
60. Kastirr I, Reichardt M, Andresen R, Radmer S, Schröder G, Westphal T, et al. Therapy of aseptic nonunions with parathyroid hormone. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2019;29(1):169-73.
61. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, de Paola G, Pini E, Guido G. Atrophic femoral nonunion successfully treated with teriparatide. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2013;23 Suppl 2:S291-4.
62. Lepri AC, Capone A, Del Prete A, Soderi S, Muncibi F, Civinini R. Atypical femur fractures. *Clinical Cases in Mineral & Bone Metabolism*. 2018;15(1).
63. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):1-23.
64. Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, Ando S, Maekawa S, Aonuma H, et al. Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2015;33(5):553-9.
65. Watts NB, Aggers D, McCarthy EF, Savage T, Martinez S, Patterson R, et al. Responses to treatment with teriparatide in patients with atypical femur fractures previously treated with bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(5):1027-33.
66. Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Iuliano-Burns S, Hardidge A, Seeman E. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone*. 2013;52(1):360-5.
67. Ota M, Takahata M. Optimal administration frequency and dose of teriparatide for acceleration of biomechanical healing of long-bone fracture in a mouse model. 2019;37(2):256-63.

68. Tarantino U, Celi M, Saturnino L, Scialdoni A, Cerocchi I. Strontium Ranelate and bone healing: report of two cases. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2010;7(1):65-8.
69. Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, Correia J, Silva L, de Almeida L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatology international*. 2012;32(2):439-43.
70. Negri AL, Spivacow FR. Healing of subtrochanteric atypical fractures after strontium ranelate treatment. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2012;9(3):166-9.
71. Jørgensen NR, Schwarz P. Effects of anti-osteoporosis medications on fracture healing. *Current osteoporosis reports*. 2011;9(3):149-55.
72. Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2012;7(1):24.
73. Atalay Y, Gunes N, Guner MD, Akpolat V, Celik MS, Guner R. Pentoxifylline and electromagnetic field improved bone fracture healing in rats. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:5195-201.
74. Petecchia L, Sbrana F, Utzeri R, Vercellino M, Usai C, Visai L, et al. Electromagnetic field promotes osteogenic differentiation of BM-hMSCs through a selective action on Ca(2+)-related mechanisms. *Scientific reports*. 2015;5:13856.
75. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ, et al. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem/progenitor cell differentiation. *Stem cell research*. 2015;15(1):96-108.
76. Daish C, Blanchard R, Fox K, Pivonka P, Pirogova E. The Application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) for Bone Fracture Repair: Past and Perspective Findings. *Annals of biomedical engineering*. 2018;46(4):525-42.
77. Shi HF, Xiong J, Chen YX, Wang JF, Qiu XS, Wang YH, et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone

fractures: a prospective randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:35.

78. Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, Harris IA, Schipper IB, Mollon B, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed).* 2017;356:j576.

79. Mahoney CM, Morgan MR, Harrison A, Humphries MJ, Bass MD. Therapeutic ultrasound bypasses canonical syndecan-4 signaling to activate rac1. *Journal of biological chemistry.* 2009;284(13):8898-909.

80. Naruse K, Sekiya H, Harada Y, Iwabuchi S, Kozai Y, Kawamata R, et al. Prolonged Endochondral Bone Healing in Senescence is Shortened by Low-Intensity Pulsed Ultrasound in a Manner Dependent on COX-2. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2010;36(7):1098-108.

81. Schofer MD, Block JE, Aigner J, Schmelz A. Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders.* 2010;11(1):229.

82. Harrison A, Lin S, Pounder N, Mikuni-Takagaki Y. Mode & mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. *Ultrasonics.* 2016;70:45-52.

83. Matsubara T, Sano M, Morioka S, Aoki K, Shimizu T, Ide K, et al. II-1 Compliance of Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) for Fresh Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2015;29(5):S3.

84. Schofer MD, Block JE, Aigner J, Schmelz A. Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:229.

85. Pardos-Mainer E, Calero Morales S, Sagarra L. Efectos de las plataformas vibratorias en la salud ósea en mujeres posmenopáusicas. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2019;45:118-36.

86. Stolzenberg N, Belavý DL, Beller G, Armbrecht G, Semler J, Felsenberg D. Bone strength and density via pQCT in post-menopausal osteopenic women after 9 months resistive exercise with whole body vibration or proprioceptive exercise. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions.* 2013;13(1):66-76.

87. Stolzenberg N, Belavý DL, Rawer R, Felsenberg D. Whole-body vibration versus proprioceptive training on postural control in post-menopausal osteopenic women. *Gait & posture*. 2013;38(3):416-20.
88. Ulate MV. Factores que influyen en la recuperación funcional del paciente adulto mayor con fractura de cadera. *Revista Ciencia y Salud Integrando conocimientos*. 2020;4(5):ág. 44-50.
89. Gao S, Zhang W-T, Zhang G-X. Aplicación Flexible de las Guías para el Manejo de la Fractura de Cadera. *Revista de la Sociedad Andaluza de Traumatología y Ortopedia*. 2020;37(1):39-50.
90. Ulla IRA. Fracturas de tobillo en ancianos y personas de edad muy avanzada.[Ankle fractures in elderly and old people]. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. 2019;84(2):129-35.
91. Organization WH. Physical inactivity: A global public problem World Health Organisation.2014 [cited 2020 Julio]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/.
92. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(10):2359-81.
93. Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(1):109-19.
94. McMillan LB, Zengin A. Prescribing Physical Activity for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. 2017;5(4).
95. Moreira L, Fronza FC, dos Santos RN, Teixeira LR, Krueh LF, Lazaretti-Castro M. High-intensity aquatic exercises (HydrOS) improve physical function and reduce falls among postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2013;20(10):1012-9.
96. Hulteen RM, Smith JJ, Morgan PJ, Barnett LM, Hallal PC, Colyvas K, et al. Global participation in sport and leisure-time physical activities: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*. 2017;95:14-25.

97. Johansson J, Nordström A, Nordström P. Objectively measured physical activity is associated with parameters of bone in 70-year-old men and women. *Bone*. 2015;81:72-9.
98. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(5):1605-18.
99. Hart PD, Buck DJ. The effect of resistance training on health-related quality of life in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Health promotion perspectives*. 2019;9(1):1-12.
100. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(7):Cd000333.
101. Karinkanta S, Kannus P, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Sievänen H. Combined resistance and balance-jumping exercise reduces older women's injurious falls and fractures: 5-year follow-up study. *Age and ageing*. 2015;44(5):784-9.
102. Beck BR, Daly RM, Singh MA, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *Journal of science and medicine in sport*. 2017;20(5):438-45.
103. Huovinen V, Ivaska KK, Kiviranta R, Bucci M, Lipponen H, Sandboge S, et al. Bone mineral density is increased after a 16-week resistance training intervention in elderly women with decreased muscle strength. *European journal of endocrinology*. 2016;175(6):571-82.
104. Multanen J, Rantalainen T, Kautiainen H, Ahola R, Jämsä T, Nieminen MT, et al. Effect of progressive high-impact exercise on femoral neck structural strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month RCT. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(4):1323-33.
105. Hannam K, Deere KC, Hartley A, Clark EM, Coulson J, Ireland A, et al. A novel accelerometer-based method to describe day-to-day exposure to potentially osteogenic vertical impacts in older adults: findings from a multi-cohort study. *Osteoporosis*

international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2017;28(3):1001-11.

106. Zhao R, Zhao M, Zhang L. Efficiency of jumping exercise in improving bone mineral density among premenopausal women: a meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44(10):1393-402.

107. Moreira LD, Fronza FC, Dos Santos RN, Zach PL, Kunii IS, Hayashi LF, et al. The benefits of a high-intensity aquatic exercise program (HydrOS) for bone metabolism and bone mass of postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(4):411-9.

108. Ruan XY, Jin FY, Liu YL, Peng ZL, Sun YG. Effects of vibration therapy on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Chinese medical journal*. 2008;121(13):1155-8.

109. Beck BR, Norling TL. The effect of 8 mos of twice-weekly low- or higher intensity whole body vibration on risk factors for postmenopausal hip fracture. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2010;89(12):997-1009.

110. Bembien DA, Palmer IJ, Bembien MG, Knehans AW. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. *Bone*. 2010;47(3):650-6.

111. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Hu H, Demaras A, Cheung AM. Effect of 12 months of whole-body vibration therapy on bone density and structure in postmenopausal women: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(10):668-79, w205.

112. Von Stengel S, Kemmler W, Bebenek M, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole-body vibration training on different devices on bone mineral density. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(6):1071-9.

113. Lai CL, Tseng SY, Chen CN, Liao WC, Wang CH, Lee MC, et al. Effect of 6 months of whole body vibration on lumbar spine bone density in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1603-9.

114. Cook SD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Heckman JD, Kristiansen TK. Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(337):198-207.

115. Coords M, Breitbart E, Paglia D, Kappy N, Gandhi A, Cottrell J, et al. The effects of low-intensity pulsed ultrasound upon diabetic fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(2):181-8.
116. Ziegler P, Nussler AK, Wilbrand B, Falldorf K, Springer F, Fentz A-K, et al. Pulsed Electromagnetic Field Therapy Improves Osseous Consolidation after High Tibial Osteotomy in Elderly Patients—A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):2008.
117. Elsisi HF, Mousa GS, MT EL. Electromagnetic field versus circuit weight training on bone mineral density in elderly women. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:539-47.
118. Ehnert S, Schröter S, Aspera-Werz RH, Eisler W, Falldorf K, Ronniger M, et al. Translational Insights into Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields (ELF-PEMFs) for Bone Regeneration after Trauma and Orthopedic Surgery. *J Clin Med*. 2019;8(12).
119. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Horan SA, Beck BR. Heavy resistance training is safe and improves bone, function, and stature in postmenopausal women with low to very low bone mass: novel early findings from the LIFTMOR trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(12):2889-94.
120. Gianoudis J, Bailey CA, Ebeling PR, Nowson CA, Sanders KM, Hill K, et al. Effects of a Targeted Multimodal Exercise Program Incorporating High-Speed Power Training on Falls and Fracture Risk Factors in Older Adults: A Community-Based Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):182-91.
121. Multanen J, Rantalainen T, Kautiainen H, Ahola R, Jämsä T, Nieminen MT, et al. Effect of progressive high-impact exercise on femoral neck structural strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month RCT. *Osteoporosis International*. 2017;28(4):1323-33.
122. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(7).

123. Kitaguchi K, Kashii M, Ebina K, Sasaki S, Tsukamoto Y, Yoshikawa H, et al. Effects of Weekly Teriparatide Administration for Vertebral Stability and Bony Union in Patients with Acute Osteoporotic Vertebral Fractures. *Asian spine journal*. 2019;13(5):763-71.
124. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2011;93(17):1583-7.
125. Scaglione M, Fabbri L, Casella F, Guido G. Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(1):211-8.
126. Lou S, Lv H, Wang G, Zhang L, Li M, Li Z, et al. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2016;2016:6040379.