

Consolidación de las fracturas en el hueso osteoporótico: resumen de trabajos experimentales

Osteoporotic fractures healing: summarize experimental studies

Dr. Edgar Nieto-Andueza*

RESUMEN

La consolidación es un proceso biológico único y muy bien organizado, que culmina con la restauración y completa función mecánica del hueso. Pero existen factores, como la osteoporosis y el envejecimiento, que pueden alterar su secuencia y prolongarla en el tiempo. Esta revisión bibliográfica busca poner al día lo que se conoce sobre la consolidación en el anciano.

Palabras clave: Fracturas Óseas, Fijación de Fracturas, Osteoporosis, Envejecimiento, Procesos Biológicos.

SUMMARY

The consolidation process is a unique biological and very well organized, culminating in the complete restoration and mechanical operation of the bone. But there are factors such as osteoporosis and aging, which may alter the sequence and continue. This literature review seeks to update what is known about the consolidation in the elderly.

Key words: Fractures Bone, Fracture Fixation, Osteoporosis, Aging, Biological Process.

INTRODUCCIÓN

Tanto el envejecimiento, como la osteoporosis, son cambios degenerativos que tienen un profundo impacto en el ser humano. En las estadísticas disponibles se ha hallado que en USA, en 1990, el número de personas mayores de 65 años llegó a ser de 32 millones, y se estima que para 2050 llegará a ser de 69 millones. Este hecho predispondrá a un incremento de la osteoporosis, la cual es una afección devastadora, que para el año 2004 afectaba en ese país mas de 10 millones de personas a un costo anual de 13.5 billones de dólares (de los cuales 8.7 correspondieron a fracturas del fémur proximal). Se presume que hoy en el mundo están en riesgo entre 100 y 200 millones de personas y se espera ,que para los mayores de 65 años, un 25% de los europeos estarán afectados en el 2012 y el 52% de los estadounidenses para el 2020 ^(1, 2, 3).

La senectud estimula alteraciones sistémicas, celulares y moleculares y la acumulación de ellos conduce a problemas cognitivos y degenerativos. Estos eventos relacionados con la edad, se inician como constructivos, para obtener el máximo de supervivencia, pero por cambios, cuyo mecanismo no esta del todo bien entendido, el organismo se enrumba hacia una ruta degenerativa ⁽⁴⁾.

La osteoporosis, a pesar de hallazgo frecuente luego de la menopausia y en el anciano, puede ser detectada a cualquier edad. Ha sido de aceptación corriente que, si se vive lo suficiente, se terminará desarrollando esta enfermedad, la cual no es mas que la traducción de cambios catabólicos progresivos, expresado por baja masa ósea y gradual deterioro de la estructura del hueso, lo que lo fragiliza, y ello origina un riesgo incrementado de fractura ^(4, 5, 6).

* Instituto Clínico Medico Quirúrgico. Instituto de Osteoporosis y Densitometría Ósea. Estado Mérida, Venezuela.

La fractura que sigue el evento traumático, sobre todo caídas, no origina mayores percances en el joven, pero puede ser de consecuencia impredecible en el geronte. La población mundial esta creciendo y envejeciendo, este hecho permite concluir que se está incrementando el numero de fracturas por año ,que para el 2025 afectará un 89% de varones y un 69% de mujeres mayores de 65 años y, para el ente planificador de la atención sanitaria, conllevará un aumento de los presupuestos destinados a este rubro. La prevalencia de fracturas de cadera relacionadas con la edad y la frecuencia de mortalidad en el primer año, con toda seguridad, se acrecentarán en las próximas décadas ^(7, 8, 9).

Las fracturas vertebrales, de cadera y del radio distal son frecuentes en edades avanzadas, y las que son producto de trauma de baja energía, podrían ser consideradas como secundarias a descenso de la Densidad Mineral Ósea (DMO) y denominadas FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS. La razón fundamental se debe a que estos huesos tienen un alto contenido trabecular, el cual se pierde con mucha facilidad en las alteraciones metabólicas óseas y sobretodo el desbalance formación-resorción; que puede conducir a las mujeres a una pérdida del 23-30% de esponjosa y de 5-10% de cortical, en los primeros años, luego de la menopausia. La calidad ósea ha sido el parámetro establecido para monitorear esos cambios y para predecir la posibilidad de fractura luego de caída de su altura ^(10, 11, 12).

Las fracturas de cadera son las más severas, y desde el punto de vista económico, son las que generan complicaciones importantes en el anciano. Muere en el primer año un 46,7% de los intervenidos por procedimientos quirúrgicos llegando a ser del 92,7% en los no intervenidos ⁽¹³⁾. Un porcentaje importante pierden la capacidad de vivir de manera independiente y lo que es mas grave quedan relegado a una cama ⁽¹⁴⁾.

Al avanzar la edad descende la calidad del hueso y ello explica una predisposición a las fracturas por traumas leves; es difícil su manejo por la pobre reserva ósea, y esto conduce por un lado, a fallas de la consolidación, porque los mecanismos de reparación están

comprometidos y por el otro hay dificultad en la fortaleza de fijación de los implantes, con un elevado número de malos alineamientos, fallas del metal y reintervenciones frecuentes, a pesar de esta aseveración la literatura al respecto no es muy abundante ^(15, 16, 17).

Esta revisión bibliográfica busca actualizar los conocimientos que se tienen, relacionados con los hallazgos en el anciano durante la consolidación por segunda intención, sin considerar enfermedades subyacentes, asociada a medicamentos ni la participación genética; la mayoría de ellos basado en estudios experimentales realizados en animales.

EL PROBLEMA

El esqueleto desde el punto de vista metabólico no es un órgano estático, por el contrario, es muy dinámico. Esta diseñado para soportar cargas y para remodelarse durante toda la vida. Esta capacidad se hace mas evidente por su poder para reparar las micro fracturas, que ocurren, tanto en el tejido esponjoso como el compacto, a pesar de que el mecanismo de remodelación sea diferente para ambas estructuras, porque la llegada de células osteoprogenitoras se realiza por la contigüidad del tejido esponjoso a la medula roja, mientras que a nivel cortical es por vía vascular. Es de importancia recordar que esta característica específica del hueso ocurre a través de la llamada Unidad Multicelular Básica, descrita por H. Frost y que comprende los osteoclastos (células resorptivas) y los osteoblastos (células formadoras) en sus tres formas planas o limitantes, activos y los osteocitos. La remodelación se inicia con el reclutamiento de precursores de los osteoclastos que se fusionan y lo transforman en maduros y de esta manera llegan a la superficie del hueso donde adquieren su citoesqueleto definitivo, remueve una cantidad de hueso y crea una laguna (en el caso de hueso trabecular) o un cono de penetración (en el caso del cortical). Esta resorción es seguida de formación de hueso, por el reclutamiento de osteoblasto formados desde las células mesenquimales, que llegan al defecto depositan una matriz la cual es luego mineralizada y al final transformada en hueso lamelar. Este proceso debería ser equilibrado durante

toda la vida, es decir, la misma cantidad de hueso resorbido es formado, pero este no es lo que ocurre en el anciano, donde suele ocurrir un incremento de la resorción con una disminución de la formación ^(18, 19).

Se ha determinado con precisión que la masa ósea disminuye con la edad, como resultado de cambios en los niveles circulantes de hormonas, en especial el descenso de estrógenos luego de la menopausia. La literatura que se relaciona con experimentos en animales sobre el efecto en el metabolismo del hueso, luego de la eliminación de las gónadas es numerosa, pero poca en lo que se refiere a consolidación en ese mismo grupo de estudio. El estrógeno juega un papel fundamental al modular el hueso en onda, factor importante en la consolidación como paso previo al callo duro, estabilizador de los fragmentos. También entona la mecano-sensibilidad de las células óseas, para expresar prostaglandinas como respuesta a la carga, de esta manera la mujer posmenopáusica reaccionará de manera diferente a las señales mecánicas que ocurren durante la reparación ^(20, 21, 22).

Existen deficiencias celulares y bioquímicas, relacionadas con la osteoporosis, que conducen a alteraciones estructurales del hueso y pueden afectar la consolidación. Este complejo proceso, que para remodelar el tejido fracturado secuencia diversos estadios, de alguna manera recapitula el desarrollo embrionario normal con la participación coordinada de diferentes tipos celulares; envuelve la cortical, el periostio, la medula ósea y las partes blandas circundantes. Todos estos pasos comprenden intervención celular, vascular y molecular. Estos hechos en conjunto sugieren que el mecanismo genético regulador de la esqueleto génesis fetal regulan la angiogénesis y osificación en el adulto para la consolidación ^(23, 24, 25).

La consolidación, ha sido dividida de manera resumida en cuatro etapas principales: respuesta inicial inflamatoria, formación de callo blando, formación de callo duro y la unión ósea con su remodelación. Se inicia con una reacción inflamatoria, que estimula la invasión de células como plaquetas, macrófagos, granulocitos, monocitos, linfocitos y de manera simultánea el reclutamiento,

la proliferación y diferenciación de células progenitoras mesenquimales (MCCs, en inglés) en cartílago, las cuales se sitúan entre los fragmentos fracturados; a continuación se calcifica y se transforma en hueso en onda y al final en lamelar, en lo que se conoce como osificación endocondral. De manera sincrónica ocurre la osificación intra membranosa, que envuelve la formación de hueso de manera directa desde la capa cambium del periostio sin la formación previa de cartílago, a partir de células osteoprogenitoras y mesenquimales. Los capilares provenientes del tejido blando circundante penetran el coagulo inicial y se reorganizan en el tejido de granulación ^(23, 24).

Estos estadios de la consolidación, no son secuenciales y se superponen unos con otros, por ejemplo el reemplazo del callo periférico ocurre de manera simultánea con la mineralización del cartílago, la invasión vascular y la formación de hueso en onda. Si se aplica el concepto metabólico, de anabolismo y catabolismo, es más útil para entender la secuencia de la reparación. La fase anabólica o constructiva induce la formación de tejido de granulación, cartílago, hueso en onda y lamelar; por el contrario la fase catabólica o destructiva está presente al inicio para eliminar el coagulo, el hueso necrótico y el tejido de granulación y al final para remodelar el hueso. Para obtener una reparación con éxito, también es útil el concepto del diamante: **1)** adecuada estabilización, **2)** presencia de células osteogénicas, **3)** estructuras osteoconductoras, y **4)** factores de crecimiento ^(24, 26, 27).

La fase inflamatoria, que expresa genes para la diferenciación osteogénica, condrogénica y la formación de vasos sanguíneos, tiene su pico entre 1 y 2 semanas luego de la fractura y hasta el momento no hay una clara demostración que en el anciano no ocurra la mencionada respuesta ⁽²⁸⁾.

La ciclooxigenasa -2 (COX-2) es una isoforma inductible, es fundamental en la biosíntesis de la prostaglandina E2 (PGE2), ambas son moduladoras de la respuesta inflamatoria que sigue la fractura. Crítica para la reparación ósea normal, con la edad disminuye y de esta manera altera la condrogenesis, decrece la formación ósea,

la vascularización del callo, retrasa el remodelamiento y altera la expresión de genes para la reparación y remodelación. Es por esta razón que se recomienda no utilizar AINES, como analgésicos, luego de una fractura (29, 30, 31).

La capacidad de división celular en el anciano es baja, por disminución de la mitogénesis de los progenitores mesenquimales, este hecho se traduce en una deficiencia cuantitativa y por ende a una consolidación alterada. Existen en el anciano dos tópicos importantes a nivel celular, la senescencia de células mesenquimales y la apoptosis, ambos envuelven daño oxidativos y glicación. El acortamiento de los telómeros es causa putativa para la senescencia, la deficiencia de telomerasa altera la expansión y diferenciación de células progenitoras mesenquimales, en condrocitos y adipocitos, durante la reparación de las fracturas (32).

Las células progenitoras mesenquimales, son el factor principal para la regeneración ósea; en el caso particular de las fracturas, bajo las condiciones hipóxicas del hematoma se diferencian en cartílago o hueso. Si hay un adecuado suministro vascular, por su elevado poder mitogénico y asociado a ella, su pluripotencia, son capaces de producir osteoblastos, condrocitos, adipocitos y células del estroma capaces de diferenciarse en osteoclastos. La producción de osteoblastos decrece con la edad, bien sea por disminuir su expresión genética, déficit en la respuesta al Factor de Crecimiento Insulinodependiente I (IGF-I) o por cambios en el micro ambiente de la médula ósea, haciendo que la interacción célula-célula o célula-matriz pueda ser desfavorable para la producción de las progenitoras mesenquimales con potencial osteogénico y de aquellas con potencial adipogénico; con una inversión de la relación adipocitos-osteoblastos y una disminución de el número y función de estos últimos. De la misma manera existe un incremento del número de osteoclastos inducidos por el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Todo termina en el descenso del volumen trabecular y un efecto negativo sobre la formación de hueso durante la consolidación (33, 34, 35, 36).

La osteoporosis altera la consolidación de las fracturas y se evidencia en la formación de callo, mineralización y propiedades mecánicas. En los estudios en animales hay hallazgos contradictorios, para algunos es lenta en la fase precoz, para otros en la tardía y un reporte que informa que por el contrario es un proceso muy rápido porque debido a la osteoporosis esta acelerada la remodelación. El retraso de la aparición de callo puede ser debido a una reducción de la capacidad osteoinductiva por el alto recambio. En seres humanos, en reportes de fracturas de extremidades inferiores, no se encontró incremento de los vicios de consolidación, pero un tiempo de unión muy lento y una descarga de peso retrasada. Publicaciones relacionadas con roedoras osteoporóticas fracturadas con Tomografía Axial Periférica Cuantificada (pQCT) y Micro Tomografía Computada (mCT), test mecánicos e histomorfometría, evidenciaron un callo menos organizado, con poco hueso lamelar en las etapas finales, pero de mayor tamaño, con retraso en la osificación endocondral y en la maduración del callo nuevo, con baja conectividad entre las trabéculas, que explica las propiedades mecánicas inferiores. En otras investigaciones se ha encontrado que influencia los últimos periodos de la consolidación, con disminución de la densidad mineral del callo, así como la capacidad de soportar carga y al stress, con retraso de la formación y calcificación endocondral, se ven más osteoclastos alrededor de las trabéculas y las nuevas trabéculas se organizan de manera laxa e irregular (36, 37, 38).

Los experimentos en ratas u ovejas ooforectomizadas han evidenciado y con dietas bajas en Calcio o no, se ha encontrado, que el inicio del proceso de consolidación no se altera pero: el tamaño del callo es menor, composición diferente del tejido calcificado, disminución del tejido endocondral, disminución del depósito de calcio, el hueso trabecular que se forma es laxo e irregular, histomorfometría alterada, retraso en la recuperación de la fortaleza del miembro, que el hueso osteoporótico tiene expresión fenotípica alterada, reducción de la fortaleza tensil y de torsión, de la rigidez y de la capacidad de soportar carga. Si se expresa de forma numérica, sería reducción del volumen de área del callo en un 40%, reducción de la densidad mineral en un 23%, descenso

en cinco veces de la energía que se requiere para fracturar el callo, tres veces para soportar carga, dos veces la rigidez y tres veces la resistencia al stress. El análisis histomorfológico evidencia retraso en la formación del callo con pobre desarrollo de hueso maduro y ello se debería a un efecto combinado de calcificación endocondral prolongada, osteoclastos muy activados y una desaceleración del incremento de la densidad mineral ósea ^(4, 37, 38, 39, 40).

En lo que se refiere al periostio, la cual es una estructura de importancia para que ocurra la consolidación. Esta membrana fibro-elástica continua que cubre el hueso la componen tres capas, la mas interna adyacente a la cortical es conocida como "cambium" y es rica en osteoblastos planos, la intermedia es translucida con numerosos capilares las mas externa con amalgama celular y fibras colágenas. La cortical es la que mas se beneficia del periostio tanto desde el punto de vista anatómico como fisiológico, al suministrarle sangre, células con potencial osteogenico y la inserción músculo-ligamentaria. Por su naturaleza contráctil y elástica participa en el mantenimiento de la forma del hueso y juega un papel de importancia en el intercambio metabólico, por las diferencias iónicas entre sus capas. El suministro arterial, cuando se compara con la centro medular, desde la periferia al hueso oscila entre el 70 y 80% y el retorno venoso del 90 al 100% y este hecho ratifica el concepto que es necesario un periostio intacto para una correcta consolidación y evitar las necrosis óseas o las deformidades ^(41, 42).

En adición, el periostio además del aporte nutritiva, tiene funciones mecánicas y reparadoras, es por ello que alteraciones en su vascularización origina disturbios del crecimiento y su espesor, llegando a ser de inmensa importancia para el metabolismo del hueso. La invasión por células vasculares endoteliales de las partes blandas, angiogénesis y formación de capilares ocurre por factores proangiogenicos que incluyen: el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), Proteínas Morfogénicas del Hueso (BMPs), Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF) y Factor Transformador del Crecimiento Beta (TGF-β), la Angiopoietina I y II originan vasos mas grandes y sus ramas ^(41, 42).

El periostio, contiene una población de células mesenquimales progenitoras que juegan un importante papel en la reparación de la cortical del hueso. La activación y la iniciación de la proliferación, así como la diferenciación luego del trauma no está bien entendida, pero se piensa que tenga relación con la alteración de la estabilidad y la reacción inflamatoria. Luego de la fractura de la cortical, las células residentes en la capa cambium del periostio responden a estímulos biológicos o biofísicos; en el hematoma que se forma, hay presencia de células inflamatorias, las cuales descargan factores de crecimiento. Esos factores dirigen el reclutamiento y activación de las progenitoras, que inician la cascada celular, que origina la osificación intramembranosa y la endocondral. En el anciano esta respuesta es mas lenta porque con la edad el periostio se va adelgazando, pierde la capacidad de formar hueso y cartílago. En estudios experimentales con ratones, se evidencia que la condrogenesis declina de manera significativa y a los 12 meses de edad el descenso llega a ser de un 87%; este hecho se evidencia tanto en la metafisis como en la diáfisis. En el periostio los macrófagos pueden jugar un papel importante en la génesis de osteoblastos y osteoclastos. También existen evidencias que las células derivadas del periostio de ratas viejas responden de manera muy pobre a la 1,25 dihidrovitamina D3 (1,25 (OH) 2D3) y al Factor Transformador de Crecimiento Beta (TGF β) ^(31, 43, 44).

En ratas ancianas, se ha evidenciado, retraso en el inicio de la reacción periostica y en la diferenciación celular, descenso en la formación de cartílago y hueso, en la invasión angiogénica del cartílago, un periodo de osificación y resorción endocondral alterado, déficit del depósito de mineral y un prolongado periodo de remodelación. En los seres humanos ancianos, a pesar de que, tanto la angiogénesis como la respuesta a los factores de crecimiento son preservados, se han reportado tendencia a la pseudo artrosis de clavícula y del cuello femoral ^(27, 45).

En animales avejentados se ha demostrado un franco descenso de las células endoteliales, la cascada hemostática, mediadores neuroquímicos, factores de crecimiento y sus receptores. Alteración de los componentes estructurales y regulatorios para la angio-vasculogénesis.

No hay trabajos que evidencien que las Células Progenitoras Endoteliales (EPC), responsables de la formación de los vasos, estén disminuidas en número, pero sí en la supervivencia y motilidad. No hay expresión del Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas (PDGF-BB) ⁽⁴⁾.

Con el incremento de la edad se evidencia la pérdida de la capacidad de los osteoblastos para regular la osteoclastogénesis, al incrementar la producción del Ligando Receptor Activador Nuclear Kappa (RANKL) y la disminución de la osteoprotegerina (OPG) este hecho puede tener un papel guía en la consolidación al alterar la relación osteoclasto/osteoblasto en el hueso esponjoso ⁽⁴⁶⁾. La Proteína Morfogénica del Hueso 6 (BMP6) es un mediador endógeno de la consolidación que se pierde durante el envejecimiento ⁽⁴⁷⁾.

Al envejecer disminuye el flujo sanguíneo al hueso, se altera la vaso dilatación dependiente del endotelio y disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), por alteraciones de los mecanismos de acción de la sintetasa del óxido nítrico (NOS) y este hecho puede conducir a alteraciones de la consolidación. Además se afecta la vascularización y los cambios que se observan están correlacionados de manera directa con la expresión alterada de factores bioquímicos que regulan el proceso de angiogénesis. Hay una reducción del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), el cual limita la movilización de las células endoteliales progenitoras circulantes. En estudios de fracturas de ratas al comparar las jóvenes y las de más edad se encontró disminución de la densidad de vasos sanguíneos, disminución de la alfa proteína del factor 1 inducible por la hipoxia y el transcriptor del VEGF, así como las Metaloproteasas 9 y 13 (Mmp2 y Mmp13). Se produce de esta manera un retraso en la osificación endocondral, porque existe retraso en la diferenciación de los condrocitos y su maduración. Este hallazgo ha hecho formular la hipótesis, si en el anciano, se puede mejorar la vascularización durante la consolidación de las fracturas se tendrá una excelente oportunidad terapéutica, pero los estudios en animales no son alentadores ^(48, 49, 50, 51).

En resumen, la consolidación por segunda intención en el anciano está alterada no en la secuencia y sí en la velocidad y duración de cada uno de los pasos para que llegue a un final feliz. Los factores mecánicos y biológicos envueltos en ella son afectados de manera cierta por la edad y la osteoporosis, retraso en la maduración y diferenciación de los condrocitos difieren la osificación endocondral, con demora de la formación de callo y una desaceleración del proceso, declive de la mineralización, alteración de la microarquitectura trabecular con descenso de las propiedades mecánicas. De todas maneras se hacen necesarios más estudios de los requerimientos osteogénicos y angiogénicos, para determinar la relación entre las señales moleculares y matriz extracelular, en la consolidación de la fractura del hueso osteoporótico del geronte. En el ser humano se debería disponer de un modelo de diseño estandarizado para la consolidación con parámetros funcionales, moleculares y celulares, relacionados con la edad y seguido de manera longitudinal. Encontrar medicamentos, que actúen sobre blancos celulares, que pudieran de alguna manera acelerar la diferenciación de células mesenquimales, la maduración de condrocitos para la osificación endocondral, entre otros, para que la fractura en el geronte consolide de manera normal y de esta manera se pueda movilizar lo más pronto posible y así evitar el incremento de su sarcopenia ⁽⁵²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. US Department of Health and Human service. Bone Health and Osteoporosis. A Report of the US Surgeon General. Rockville MD, 2004.
2. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505-11.
3. Dreinhofer K.E. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int.* 2005; 16:S44-53.
4. Gruber R., Koch H., Doll B.A., Tegtmier F. et al. Fracture healing in elderly patient. *Experimental Gerontology*. 2006; 41:1080-93.
5. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr.Rev.* 2000; 21:115-37.
6. Riggs B.L., Parfitt A.M. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:177-84.

7. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. Worldwide projections for hip fractures. *Osteoporos Int.* 1997; 7(5):407-13.
8. Cummings S.R., Melton L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-67.
9. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505-11.
10. Riggs B.L., Parfitt A.M. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:177-84.
11. Andrew N.A. A fracture is a fracture. Using levels of trauma to define osteoporotic fractures may be a thing of the past. *IBMS Bonekey.* 2008; 5(2):35-40.
12. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006 May 25; 354(21):2250-61.
13. Nieto E., Natale A., Useche R. Mortalidad luego de una fractura de la extremidad proximal del fémur. *REEMO.* 2001; 10(3):81-85.
14. Nieto E., Useche R., Natale A., Collante J. Factores de Riesgo en las fracturas del fémur proximal en mujeres mayores de 60 años. *REEMO.* 1999; 9(2):61-65.
15. Syed A.A., Agarwal M., Giannoudis P.V., et al. Distal femoral fractures: long term outcomes following stabilization with the LISS. *Injury.* 2004; 35:433-44.
16. Sterk J.C., Klein-Nulend J., Lips P., Burger E.H. Response of normal and osteoporotic human bone cell to mechanical stress in vitro. *Am J Physiol.* 1998; 274:E1113-20.
17. Raisz L.G. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Eng J Med* 2005; 353:164-71.
18. Frost H.M. Bone remodeling dynamics. Springfield Il, Charles Thomas. 1963.
19. Parfitt. Bone forming cells in clinical condition. B.K Hall. London. 1991.
20. Joldersma M., Klein-Nulend J., Oleksik A.M., et al. Estrogen enhances mechanical stress-induced prostaglandin production by bone cell from elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280:E436-42.
21. Meyer R.A., Tsahakis P.J., Martín D.F. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rat. *J Orthop res.* 2001; 19:428-35.
22. Giannoudis P., Tzioupis C., Almkali T. Fracture healing in osteoporotic fractures: is really different? A basic science perspective. *Injury;* 2007; 38S1:590-99.
23. Einhorn T.H. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop.* 1998; 355S5:S7-S21.
24. Schindeler A., McDonald M.M., Bokko P., Little D.G. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 19(5):459-66.
25. Ferguson C., Alpern E., Miclau T., Helms J.A. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? *Mech Dev.* 1999 Sep; 87(1-2):57-66.
26. Little D.G., Ramachandran M., Schindeler A. The anabolic and catabolic responses in bone repair. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007; 89:425-33.
27. Giannoudis P.V., Einhorn T.A., Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury* 2007; 38(Suppl 4):S3-S6.
28. Meyer R.A., Desai B.R., Heiner D.E., Fiechtl J. et al. Young, adult, and old rats have similar changes in mRNA expression of many skeletal genes after fractures despite delayed healing with age. *J Orthop. Res.* 2006; 24:1933-44.
29. Naik A.A., Xie C., Zuscik M.J., Kingsley P., et al. Reduced COX-2 Expression in Aged Mice is Associated with Impaired Fracture Healing. *J Bone Miner Res.* 2008 Oct 10.
30. Scheubel R.J., Zorn H., Silber R.E., Kuss O., Morawietz H., Holzt J., Simm A. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting.
31. Xie C., Ming X., Wang Q., Schwarz R.E., et al. COX-2 from the injury milieu is critical for initiation of periosteal progenitor cell mediate bone healing. *BONE* 2008. 43(6):1075-83.
32. Baxter M.A., Wynn R.F., Jowitt S.N., Wraith J. Ed. et al. Study of telomere length reveals rapid aging of human marrow stromal cells following in vitro expansion. *Stem Cells.* 2004; 22:675-82.
33. Augat P., Simon U., Liedert A., Claes L. Mechanic and mechanobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int.* 2005; 16 Suppl 2:S36-43.
34. Beresford J.N., Bennett J.H., Devlin C. et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cell in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci.* 1992; 102:341-51.
35. Akune T., Ohba S., Kamekura S., Yamaguchi M., et al. PPAR gamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitor. *J Clin Invest.* 2004; 113:846-55.
36. Yingjie H., Ge Z., Yisheng W., Ling Q. et al. Changes of microstructure and mineral tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. *BONE.* 2007; 41:631-38.
37. Xu S.W., Wang J.W., Li W., Wang Y., Zhao G.F. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Chin J Traumatol.* 2005 Apr; 8(2):111-6.
38. Wang J.W., Li W., Xu S.W., Yang D.S. et al. Osteoporosis impairs fracture healing of tibia in a rat osteoporotic model 2004 Jul 17; 84(14):1205-9.
39. Namkung-Matthai H., Appleyard R., Jansen J., et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone.* 2001; 28:80-6.
40. Walsh W.R, Sherman P., Howlett C.R., et al. Fracture healing in a rat osteoporotic model. *Clin Orthop Rel Res.* 1977; 342:218-27.

41. Brandes R.P., Fleming I., Busse R. Endothelial aging. *Cardiovas Res.* 2005; 66:286-94.
42. Stuehmer C., Schumann P., Bormann K-H., Laschke M.W., et al. A new model for chronic in vivo analysis of the periosteal microcirculation. *Microvasc Res.* 2009 ; 77(2):104-8.
43. O'Driscoll S.W., Saris D.B., Ito Y., Fitzimmons J.S. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. *J Orthop Res.* 2001 Jan;19(1):95-103.
44. Fan W., Crawford R., Xiao Y. Structural and cellular differences between metaphyseal and diaphyseal periosteum in different aged rats. *Bone* (2008); 42: 81–89.
45. Gaston M.S., Simpson A.H.R.W. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg.* 2007. 89:1553-60.
46. Cao J.J., Wronski T.J., Iwaniec U., Phleger L. et al. Aging increase stromal/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in the mouse. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1659-68.
47. Simic P., Jelic M., Bagi C., Orlic I., et al. Bone morphogenetic protein-6 (bmp-6) is an endogenous mediator of bone fracture repair. *ECTS.2008.* Tu-P166.
48. Scheubel R.J., Zorn H., Silber R.E., Kuss O., et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17; 42(12):2073-80.
49. Lu C., Hansen E., Sapozhnikova A., Hu D., Miclau T., Marcucio R.S. Effect of age on vascularisation during fracture repair. *J Orthop Res.* 2008 Oct; 26(10):1384-9.
50. Prisby R.D., Ramsey M.W., Behnke B.J., Dominguez J.M. 2nd, et al. Aging reduces skeletal blood flow, endothelium-dependent vasodilatation, and NO bioavailability in rats. *J Bone Miner Res.* 2007 Aug; 22(8):1280-8.
51. Gerstenfeld L.C., Wronski T.J., Hollinger J.O., Einhorn T.A. Application of histomorphometric methods to the study of bone repair. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20, 1715–1722.