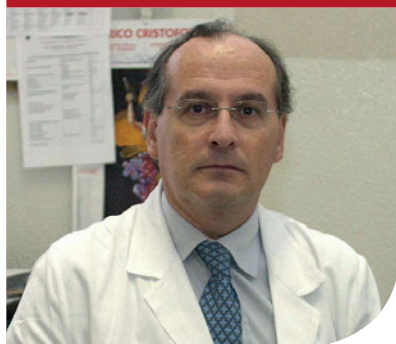




Leo Massari¹ (foto)
Francesco Benazzo²
Biagio Moretti³
Francesco Falez⁴
Fabio Donelli⁵

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico Specialistiche, Ospedale "S. Anna", Università di Ferrara; ² Sezione di Clinica Ortopedica e Traumatologica, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università di Pavia; ³ UO di Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Metodologia Clinica e Tecnologie Medico-Chirurgiche, Policlinico-Università di Bari; ⁴ Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. Spirito in Sassia, Roma; ⁵ Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università di Milano

Indirizzo per la corrispondenza:

Leo Massari

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico Specialistiche, Sezione di Clinica Ortopedica e Traumatologica, Ospedale "S. Anna", Università di Ferrara
via Aldo Moro, 8
44124 Ferrara

E-mail: msl@unife.it

Focus Group Ortopedia

Impiego clinico della stimolazione elettrica in ortopedia e traumatologia

The use of electrical stimulation in traumatology and orthopaedic practice

Riassunto

La scelta terapeutica del medico, nel trattamento di patologie dell'apparato muscolo-scheletrico, si fonda su una diagnosi appropriata e sulla scelta della terapia efficace per la patologia in cura. La terapia potrà essere attuata con un farmaco oppure con un dispositivo medico. La terapia con un dispositivo medico per la stimolazione elettrica dell'osteogenesi o della condroprotezione deve garantire:

- la sicurezza elettrica del dispositivo;
- la sicurezza biologica, intesa come assenza di effetti collaterali;
- l'efficacia del dispositivo nella specifica patologia, dimostrata da studi clinici;
- l'assenza di controindicazioni specifiche per il paziente che dovrà utilizzare il dispositivo medico.

La letteratura dimostra che l'efficacia terapeutica di un dispositivo medico è legata alle caratteristiche fisiche del segnale elettrico, magnetico o elettromagnetico generato dall'applicatore. Pertanto, l'impiego di un dispositivo deve fondarsi o su documentate esperienze cliniche condotte con il dispositivo stesso o su una chiara dimostrazione di equivalenza con dispositivi che erogano segnali efficaci. Attualmente è presente nel mercato italiano una pletora di dispositivi per "magnetoterapia" o "CEMP", privi di documentazione clinica che ne documentino l'efficacia e la sicurezza biologica. Questi dispositivi sono proposti ai pazienti per le più svariate e ampie indicazioni: dalla pseudoartrosi alla cellulite. Non è facile se non impossibile per l'ortopedico reperire in letteratura le necessarie informazioni sulle caratteristiche dei diversi dispositivi di "magnetoterapia" o "CEMP". Indicazioni, controindicazioni ed effetti collaterali sono contenuti unicamente nel manuale di istruzione, che rimanda alla responsabilità del medico l'uso del dispositivo, il quale, in assenza di adeguata documentazione clinica, potrebbe esporre il paziente ad un trattamento inefficace se non dannoso. Nella pratica clinica, la prescrizione all'uso della stimolazione elettrica si deve fondare su una corretta diagnosi e su una specifica indicazione all'uso del dispositivo più idoneo. In questo modo, il medico ottempera al suo dovere di proporre una terapia efficace e sicura.

Parole chiave: stimolazione elettrica, osteogenesi, condroprotezione, terapia efficace e sicura

Summary

The therapeutic decision of the physician for the treatment of musculoskeletal disorders is based on an appropriate diagnosis and on the choice of the effective therapy. Drugs or medical devices can be used for the treatment. Medical devices used for electrical stimulation of osteogenesis or chondroprotection must ensure:

- *electrical safety of the device;*
- *biological safety, meaning no side effects;*
- *effectiveness of the treatment demonstrated by clinical trials;*
- *absence of specific contraindications to use for the patient.*

Evidence in the literature shows that the efficacy of a medical device depends on the physical characteristics of the electric, magnetic or electromagnetic signal employed.

Therefore, the use of a medical device must be based either on documented clinical experiences with the device itself or on a clear demonstration of equivalence with effective devices.

Currently there is a plethora of "PEMF" devices offered to clinicians and patients without proof of efficacy and biological safety. These devices claim the widest range of indications ranging from pseudoarthrosis to cellulitis. It is not easy if it is not impossible for the orthopaedic surgeons to extrapolate from the literature the necessary information on the characteristics of the different "PEMF" devices. Indications, contraindications and side effects are contained only in the instruction manuals, which refer to the physician's responsibility for the use of the device. These devices, in the absence of clinical documentation, could expose the patient to ineffective or potentially harmful treatment.

In clinical practice, indication to use of electrical stimulation should be based on the diagnosis and the treatment should be made with an effective and safe device.

Key words: electrical stimulation, osteogenesis, chondroprotection, effective and safe device

Stimolazione elettrica dell'osteogenesi

L'impiego della terapia biofisica, per accelerare la guarigione del tessuto osseo, è ormai pratica consolidata nel campo ortopedico e traumatologico e oltre 600.000 fratture sono state trattate con queste metodiche negli ultimi 30 anni, negli USA, in Europa e in Giappone ^{1,2}. L'accettazione e la diffusione di impiego di queste tecnologie è certamente riconducibile alle seguenti importanti osservazioni: 1) la maggiore attenzione verso tutte le tecniche che possono modificare le attività cellulari del tessuto osseo; 2) i risultati ottenuti dalle ricerche condotte in questi anni che hanno permesso di comprendere il meccanismo di azione attraverso cui le tecniche biofisiche sono efficaci nell'aumentare l'attività osteogenetica; 3) la possibilità di stimolare l'attività osteogenetica senza ricorrere ad interventi chirurgici o farmacologici.

La stimolazione elettrica dell'osteogenesi è riconducibile a due diverse metodiche che inducono grandezze elettriche nel tessuto osseo (Fig. 1): induttiva (campi elettromagnetici), capacitiva (campi elettrici). Il ruolo delle due metodiche è stato discusso in diversi articoli e in volumi dedicati ³⁻⁵, confrontandone efficacia e indicazioni di utilizzo. In particolare, Aleen nel 2016 ha individuato in letteratura 205

pubblicazioni relative al trattamento con stimolazione elettrica dell'osteogenesi di fratture recenti, osteotomie, ritardi di consolidazione, pseudoartrosi ⁶.

Diverse meta-analisi hanno valutato gli studi clinici condotti negli ultimi trent'anni:

- nel 2008 Mollon et al. concludevano che i dati da loro raccolti non mostravano un impatto significativo della stimolazione elettrica nella guarigione delle pseudoartrosi ⁷. Tuttavia, gli autori includevano nell'analisi, in modo a parere nostro non appropriato, un unico report negativo ⁸ relativo a "preliminary results" che influenzava pesantemente e negativamente i risultati dell'analisi;
- nel 2011 la meta analisi condotta da Schmidt-Rohlfing et al. dimostrava un positivo effetto della stimolazione elettrica sui tempi di guarigione ossea ($p < 0.0001$) ⁹;
- Hanneman et al., nella revisione sistematica e nella meta analisi da loro condotta nel 2014, concludevano che i CEMP sono efficaci nel trattamento di fratture recenti, accorciando il tempo di guarigione radiografica e clinica ¹⁰;
- Ebrahim et al. nel 2014 concludevano che i CEMP erano efficaci nell'aggiungere beneficio allo "standard of care" sulla percentuale di guarigione (*union rate*) di pseudoartrosi o ritardi di consolidazione a 3 mesi (RR 2.05, CI 0.99-4.24) ¹¹;
- recentemente, la meta-analisi condotta da Aleen et al. (2016), per valutare l'efficacia della stimolazione elettrica nella guarigione del tessuto osseo, individuava un significativo effetto sul dolore ($p = 0,02$), e una riduzione della percentuale di mancate consolidazioni ($p < 0,01$) ⁶.

Le meta-analisi sull'impiego della stimolazione elettrica della osteogenesi sono particolarmente complesse in quanto includono dispositivi diversi per quanto attiene alle modalità di trattamento e in particolare le caratteristiche fisiche dei segnali elettrici impiegati e la durata giornaliera del trattamento. Nonostante questo, i risultati delle meta-analisi individuano un positivo effetto della stimolazione elettrica sui processi riparativi del tessuto osseo.

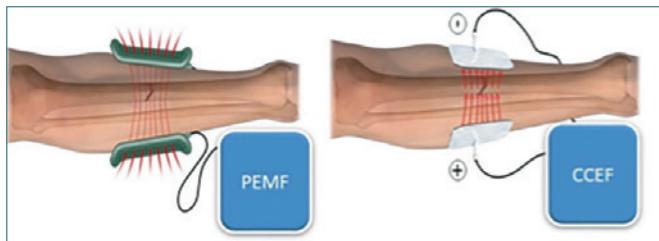


Figura 1. Rappresentazione schematica delle due metodiche di stimolazione elettrica. A sinistra metodica induttiva che impiega solenoidi per generare campi elettromagnetici. A destra la metodica capacitiva, che applica un campo elettrico tramite elettrodi cutanei adesivi.

Tabella I. Studi clinici condotti in Italia sull'uso della stimolazione elettrica nel trattamento dell'osteogenesi riparativa.

Autore	Tipo di studio	Livello evidenza	Patologia	Numero pazienti	Risultato
Marcer et al. 1984 ¹³	Serie di casi	IV	Non union	147	73% consolidazione
Traina et al. 1986 ¹⁴	Serie di casi	IV	Non union	248	84% consolidazione
Fontanesi et al. 1986 ¹⁵	Prospettico, trattato vs controllo	II	Frattura di tibia	20 vs 20	85,7 vs 109,2 giorni ($p < 0,01$)
Borsalino et al. 1988 ¹⁶	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia intertrocanterica femorale	15 vs 16	Accorciamento tempi consolidazione ($p < 0,05$)
Savini et al. 1990 ¹⁷	Serie di casi	IV	Fusione posterolaterale lombosacrale	20	95% consolidazione
Traina et al. 1991 ¹⁸	Retrospettivo, trattato vs controllo	III	Non union	41 vs 26	5,7 vs 7,8 mesi ($p < 0,01$)
Mammi et al. 1993 ¹⁹	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia tibiale	18 vs 19	Accorciamento tempi consolidazione ($p < 0,05$)
Capanna et al. 1994 ²⁰	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia in innesti massivi	24 vs 23	6,7 vs 9,4 mesi ($p < 0,05$)
Benazzo et al. 1995 ²¹	Serie di casi	IV	Fratture da stress	25	88% consolidazione
Impagliazzo et al. 2006 ²²	Serie di casi	IV	Non union	30	84% consolidazione
Dallari et al. 2009 ²³	Prospettico, randomizzato, in doppio cieco	I	Revisione di protesi d'anca	14 vs 13	Recupero funzionale e densità minerale ossea ($p < 0,05$)
Faldini et al. 2010 ²⁴	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Frattura collo di femore	30 vs 35	94% vs 69% ($p < 0,01$)
Rossini et al. 2010 ²⁵	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Fratture osteoporotiche vertebrali	20 vs 21	Diminuzione dolore ($p < 0,001$)
Martinelli et al. 2015 ²⁶	Serie di casi	IV	Edema osseo piede	6	80% guarigione
Piazzolla et al. 2015 ²⁷	Prospettico, trattato vs controllo	II	Fratture vertebrali da compressione	12 vs 12	Guarigione ($p < 0,001$)

Esperienze in Italia

La ricerca condotta dalla comunità ortopedica italiana è stata particolarmente importante nell'ambito della biofisica ortopedica e traumatologica. Nel 1998 sul Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia veniva pubblicata la prima *Consensus Conference* ¹²; nel 2005 nel volume dell'AAOS *Physical Regulation of Skeletal Repair* veniva riportata l'esperienza europea ³; più recentemente è stato pubblicato il volume "*Biofisica ortopedica e traumatologica nella pratica clinica*" che definisce le linee guida per la scelta del paziente per cui è indicata la stimolazione elettrica e le metodiche più idonee ⁴.

La Tabella I mostra i risultati di diversi studi clinici condotti in Italia e i rispettivi risultati.

Stimolazione con campi elettromagnetici per la condroprotezione

La terapia di condroprotezione indica l'insieme di quei trattamenti farmacologici, fisici, chirurgici, che soli o combinati consentono di preservare l'integrità della cartilagine articolare o che mirano a limitarne il danno dovuto a reazioni infiammatorie articolari, conseguenti a eventi traumatici o a procedure chirurgiche.

L'impiego clinico dei campi elettromagnetici per la condroprotezione si fonda sui risultati di numerose ricerche condotte in Italia. È stato individuato uno specifico effetto adenosino-agonista per il recettore adenosinico A_{2A} , la cui attivazione si accompagna a un significativo effetto di con-

Tabella II. Studi clinici condotti in Italia sull'uso della stimolazione elettrica nel trattamento della condroprotezione. Esperienze cliniche.

Autore	Tipo di studio	Livello evidenza	Patologia	Numero pazienti	Risultato
Zorzi et al. 2007 ³²	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Microfratture ginocchio	19 vs 12	Dolore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Benazzo et al. 2008 ³³	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Legamento crociato anteriore	29 vs 31	Dolore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Moretti et al. 2012 ³⁴	Prospettico, trattato vs controllo	II	Protesi ginocchio	15 vs 15	Dolore, gonfiore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Marcheggiani Muccioli et al. 2013 ³⁵	Serie di casi	IV	Osteonecrosi spontanea del ginocchio	28	Dolore, guarigione ossea e ripresa funzionale
Gobbi et al. 2014 ³⁶	Serie di casi	IV	Osteoartrosi iniziale	22	Dolore e ripresa funzionale
Adravanti et al. 2014 ³⁷	Prospettico, trattato vs controllo	II	Protesi ginocchio	12 vs 14	Dolore, gonfiore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Cadossi et al. 2014 ³⁸	Prospettico, trattato vs controllo	II	Aspirato midollare in caviglia	15 vs 15	Dolore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Osti et al. 2014 ³⁹	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Rottura cuffia rotatori	32 vs 34	Dolore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Osti et al. 2015 ⁴⁰	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Microfratture ginocchio	34 vs 34	Ripresa funzionale ($p < 0,05$)
Servodio Iammarone et al. 2016 ⁴¹	Prospettico, trattato vs controllo	II	Dolore femoro-rotulea	17 vs 13	Dolore e ripresa funzionale ($p < 0,05$)

droprotezione, sia in studi preclinici²⁸⁻³¹ che nella pratica clinica (Tab. II).

L'insieme delle ricerche condotte dimostrano che il trattamento con campi elettromagnetici mantiene l'omeostasi articolare, previene gli effetti catabolici delle citochine infiammatorie e favorisce l'attività anabolica dei condrociti.

La Biofisica Ortopedica e Traumatologica: "una nuova farmacologia"

L'efficacia clinica della stimolazione elettrica è riconducibile in modo specifico alle caratteristiche dei segnali fisici impiegati (Fig. 2) e in questa prospettiva si può parlare di "una nuova farmacologia".

Attraverso studi di dose-risposta è stato possibile individuare e definire con precisione i segnali fisici efficaci (Fig. 3). I valori efficaci per frequenza, ampiezza e durata giornaliera del trattamento sono impiegati in modo univoco e specifico nei diversi dispositivi medici. La Tabella III riporta le caratteristiche dei parametri di terapia impiegati negli studi clinici. Le grandezze fisiche sono diverse per la metodica induttiva (campo di induzione magnetica B in [mT]) o capacitiva (tensione elettrica applicata V in [V]). I valori di ampiezza del segnale riportati sono riferiti alla sede di lesione.

Equivalenza nell'ambito dei dispositivi medici

L'impiego clinico deve quindi limitarsi o a dispositivi la cui efficacia è stata dimostrata con specifici studi clinici o a dispositivi ad essi equivalenti, analogamente a quanto avviene per i farmaci. Nel caso della stimolazione elettrica l'equi-

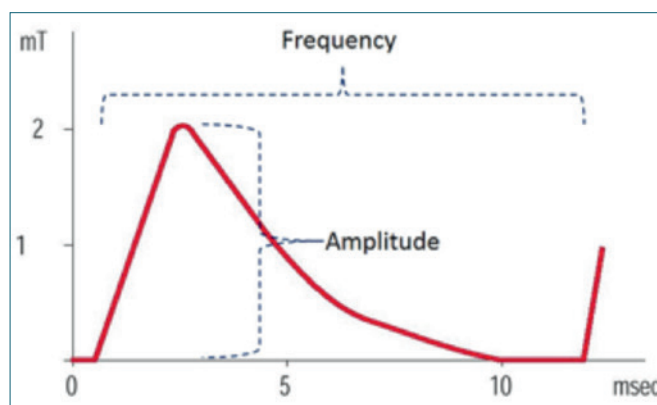


Figura 2. Le principali caratteristiche del segnale per stimolazione elettrica sono determinate dai seguenti parametri: ampiezza, frequenza di ripetizione, forma d'onda. La figura mostra un esempio di forma d'onda della componente magnetica in una metodica induttiva.

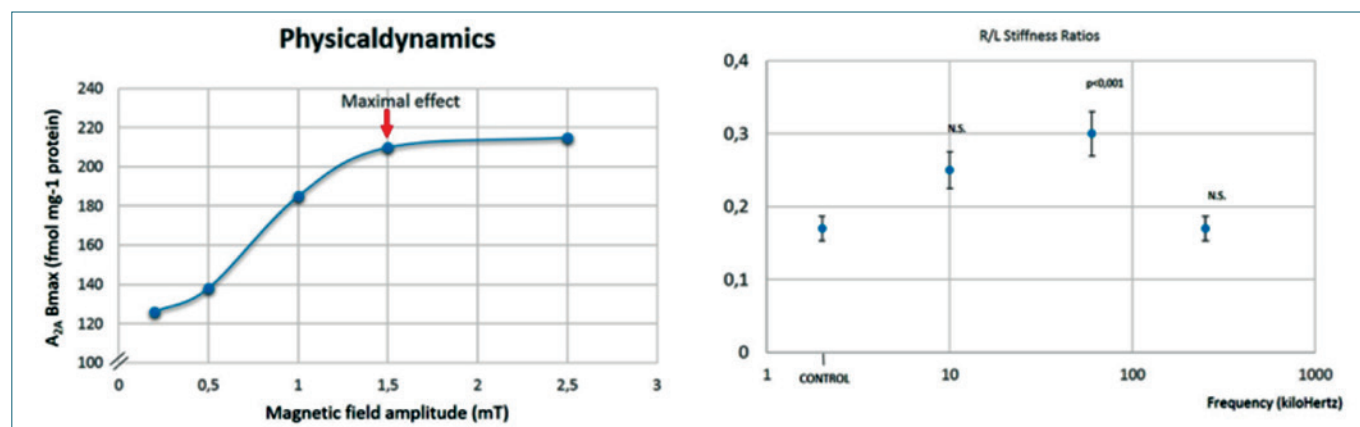


Figura 3. A sinistra l'effetto dipende dall'ampiezza (mT) del campo elettromagnetico applicato; a destra l'effetto dipende dalla frequenza (kHz) del segnale.

Tabella III. Caratteristiche di diversi segnali di stimolazione elettrica impiegati nella pratica clinica.

Autore	Ampiezza	Frequenza	Durata giornaliera	Forma segnale	Indicazioni d'uso
Bassett CA et al. 1977 ⁴²	1 mT	72 Hz	8 ore	Rettangolare	Osteogenesi riparativa
Bassett CA et al. 1989 ⁴³	1 mT	4000 Hz	8 ore	Treno d'impulsi	Osteonecrosi
Fontanesi G et al. 1986 ¹⁵	2,5 mT	75 Hz	8 ore	Trapezoidale	Osteogenesi riparativa
Garland DE et al. 1991 ⁴⁴	2 mT	4000 Hz	8 ore	Dente di sega	Osteogenesi riparativa
Massari L et al. 2006 ⁴⁵	2,5 mT	75 Hz	8 ore	Trapezoidale	Osteonecrosi
Massari L et al. 2007 ³¹	1,5 mT	75 Hz	4 ore	Rettangolare	Degenerazione cartilaginea
Brighton CT et al. 1985 ⁴⁶	5 Volt picco-picco	60 kHz	24 ore	Sinusoidale	Osteogenesi riparativa
Impagliazzo A et al. 2006 ²²	5 Volt picco-picco	60 kHz	9 ore	Sinusoidale	Osteogenesi riparativa

valenza fra dispositivi richiede di riprodurre le caratteristiche del segnale efficace e di adottarne i tempi di trattamento.

Nel 2011 è stata pubblicata una ricerca che dimostrava che i dispositivi di "magnetoterapia" o "CEMP" valutati non possedevano studi clinici di supporto, non avevano equivalenza con nessun dispositivo descritto in letteratura e pertanto venivano a mancare i requisiti di efficacia e sicurezza biologica necessari per l'uso nell'uomo ⁴⁷.

Questo problema è ben presente anche nei documenti del Ministero della Salute e nelle nuove procedure della Commissione Europea per l'immissione in commercio di nuovi dispositivi medici. In particolare si legge: "Sebbene attualmente non sia previsto dalle Direttive l'obbligo della esecuzione di studi clinici ai fini della marcatura CE, nella realtà dei fatti si rende spesso necessaria la valutazione dei dati generati da un'indagine clinica appositamente progettata per il dispositivo in questione.

Non sempre infatti la sicurezza e le prestazioni possono essere adeguatamente dimostrate con i dati forniti dalla letteratura scientifica già esistente o con altri mezzi" [http://www.salute.gov.it/imgs/Cpublicazioni_17_2352_allegato.pdf].

Indicazioni all'uso della "Magnetoterapia" oppure "CEMP" non possono essere in nessun modo associate alle tecniche di stimolazione elettrica dell'osteogenesi o della condroprotezione articolare di cui si è scritto sopra.

Peraltro, dispositivi per "Magnetoterapia" o "CEMP", a detta dei produttori, sono indicati per le più svariate condizioni, dalla pseudoartrosi alla cellulite. Inoltre, l'assenza di letteratura scientifica cui fare riferimento rimanda alla responsabilità diretta dell'ortopedico la valutazione dell'appropriatezza del trattamento e l'esclusione di effetti collaterali indesiderati per il paziente.

Conclusioni

Nella pratica clinica, l'indicazione all'uso di un dispositivo per la stimolazione elettrica dell'osteogenesi o per la condroprotezione articolare si deve fondare su una corretta diagnosi e su una specifica dimostrazione di efficacia del dispositivo. È fondamentale informare il paziente sul quadro clinico e sulla proposta di terapia (che naturalmente dev'essere accettata) e, nel caso di specie, bisogna descrivere l'indicazione dell'uso della stimolazione elettrica dell'osteogenesi (nell'osteogenesi riparativa, nelle fratture recenti delle ossa lunghe, in esiti di osteotomia e nelle fratture vertebrali, nei ritardi di consolidazione e nella necrosi avascolare della testa del femore), della condroprotezione e nei processi infiammatori articolari post-chirurgici (ginocchio e caviglia). È necessario tener presente che la terapia trova controindicazione nelle pazienti in gravidanza. Nei soggetti portatori di pace-maker è sempre opportuno un confronto con il cardiologo di riferimento. Previo consulto con il medico curante, il trattamento biofisico è stato impiegato anche in pazienti oncologici⁴⁸.

Le analisi e le osservazioni sopra riportate dovrebbero guidare l'ortopedico nella scelta della terapia più appropriata, efficace e sicura per il suo paziente.

Bibliografia

- ¹ Huang AJ, Gemperli MP, Bergthold L, et al. *Health plans' coverage determinations for technology-based interventions: the case of electrical bone growth stimulation*. Am J Manag Care 2004;10:957-62.
- ² Nelson FR, Brighton CT, Ryaby J, et al. *Use of physical forces in bone healing*. J Am Acad Orthop Surg 2003;11:344-54.
- ³ Aaron Roy K, Bolander Mark E. *Symposium of physical regulation of skeletal repair*. 1st ed. Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2005.
- ⁴ Moretti B, Notarnicola A. *Biofisica ortopedica e traumatologica nella pratica clinica*. 1st ed. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2016.
- ⁵ Cadossi R, Setti S, Cadossi M, et al. *Physical dynamics: the base for the development of biophysical treatments*. In: Markov M, ed. *Dosimetry in Bioelectromagnetics*. CRC Press 2017, Vol. 4, pp. 87-100.
- ⁶ Aleem IS, Aleem I, Evaniew N, et al. *Efficacy of electrical stimulators for bone healing: a meta-analysis of randomized sham-controlled trials*. Sci Rep 2016;6:31724.
- ⁷ Mollon B, da Silva V, Busse JW, et al. *Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Bone Joint Surg Am 2008;90:2322-30.
- ⁸ Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, et al. *Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. Interim results of a double-blind trial*. Lancet 1984;1:994-6.
- ⁹ Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Gavenis K, et al. *Electromagnetic fields, electric current and bone healing - what is the evidence?* Z Orthop Unfall 2011;149:265-70.
- ¹⁰ Hannemann P, Mommers EH, Schots JP, et al. *The effects of low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Orthop Trauma Surg 2014;134:1093-106.
- ¹¹ Ebrahim S, Mollon B, Bance S, et al. *Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis*. Can J Surg 2014;57:E105-18. Review. Erratum in: Can J Surg. 2014;57:297.
- ¹² Traina GC. *"Consensus Conference" impiego della stimolazione elettrica e magnetica in ortopedia e traumatologia*. GIOT 1998;24:13-31.
- ¹³ Marcer M, Musatti G, Bassett CA. *Results of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) in ununited fractures after external skeletal fixation*. Clin Orthop Relat Res 1984:260-5.
- ¹⁴ Traina GC, Cadossi R, Ceccherelli G, et al. *La modulazione elettrica della osteogenesi*. GIOT 1986;12:165-76.
- ¹⁵ Fontanesi G, Traina GC, Giancetti F, et al. *La lenta evoluzione del processo riparativo di una frattura può essere prevenuta?* GIOT 1986;12:389-404.
- ¹⁶ Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, et al. *Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study*. Clin Orthop Relat Res 1988:256-63.
- ¹⁷ Savini R, Di Silvestre M, Gargiulo G, et al. *The use of pulsing electromagnetic fields in posterolateral lumbosacral spinal fusion*. J Bioelectricity 1990;9:9-17.
- ¹⁸ Traina GC, Fontanesi G, Costa P, et al. *Effect of electromagnetic stimulation on patients suffering from non-union. A retrospective study with a control group*. J Bioelectricity 1991;10:101-17.
- ¹⁹ Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, et al. *The electrical stimulation of tibial osteotomies. Double-blind study*. Clin Orthop Relat Res 1993:246-53.
- ²⁰ Capanna R, Donati D, Masetti C, et al. *Effect of electromagnetic fields on patients undergoing massive bone graft following bone tumor resection. A double blind study*. Clin Orthop Relat Res 1994:213-21.
- ²¹ Benazzo F, Mosconi M, Beccarisi G, et al. *Use of capacitive coupled electric fields in stress fractures in athletes*. Clin Orthop Relat Res 1995:145-9.
- ²² Impagliazzo A, Mattei A, Spurio Pompili GF, et al. *Treatment of ununited fractures with capacitively coupled electric field*. J Orthopaed Traumatol 2006;7:16-22.
- ²³ Dallari D, Fini M, Giavaresi G, et al. *Effects of pulsed electromagnetic stimulation on patients undergoing hip revision prostheses: a randomized prospective double-blind study*. Bioelectromagnetics 2009;30:423-30.
- ²⁴ Faldini C, Cadossi M, Luciani D, et al. *Electromagnetic bone growth stimulation in patients with femoral neck fractures*

- treated with screws: prospective randomized double-blind study.* Current Orthopaedic Practice 2010;21:282-7.
- 25 Rossini M, Viapiana O, Gatti D, et al. *Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain.* Clin Orthop Relat Res 2010;468:735-40.
 - 26 Martinelli N, Cancilleri F, Marineo G, et al. *Pseudarthrosis after percutaneous distal osteotomy in hallux valgus surgery: a case report.* J Am Podiatr Med Assoc 2012;102:78-82.
 - 27 Piazzolla A, Solarino G, Bizzoca D, et al. *Capacitive coupling electric fields in the treatment of vertebral compression fractures.* J Biol Regul Homeost Agents 2015;29:637-46.
 - 28 Varani K, Gessi S, Merighi S, et al. *Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils.* Br J Pharmacol 2002;136:57-66.
 - 29 Ongaro A, Varani K, Masieri FF, et al. *Electromagnetic fields (EMFs) and adenosine receptors modulate prostaglandin E(2) and cytokine release in human osteoarthritic synovial fibroblasts.* J Cell Physiol 2012;227:2461-9.
 - 30 Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. *Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig.* J Orthop Res 2005;23:899-908.
 - 31 Massari L, Benazzo F, De Mattei M, et al; CRES Study Group. *Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage.* J Bone Joint Surg Am. 2007;89:152-61. Review. Erratum in: J Bone Joint Surg Am 2007;89:2498. CRES Study Group [added].
 - 32 Zorzi C, Dall'Oca C, Cadossi R, et al. *Effects of pulsed electromagnetic fields on patients' recovery after arthroscopic surgery: prospective, randomized and double-blind study.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:830-4.
 - 33 Benazzo F, Zanon G, Pederzini L, et al. *Effects of biophysical stimulation in patients undergoing arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament: prospective, randomized and double blind study.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008;16:595-601.
 - 34 Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, et al. *I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study.* BMC Musculoskelet Disord 2012;13:88.
 - 35 Marcheggiani Muccioli GM, Grassi A, Setti S, et al. *Conservative treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee in the early stage: pulsed electromagnetic fields therapy.* Eur J Radiol 2013;82:530-7.
 - 36 Gobbi A, Lad D, Petrera M, et al. *Symptomatic early osteoarthritis of the knee treated with pulsed electromagnetic fields: two-year follow-up.* Cartilage 2014;5:76-83.
 - 37 Adravanti P, Nicoletti S, Setti S, et al. *Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial.* Int Orthop 2014;38:397-403.
 - 38 Cadossi M, Buda RE, Ramponi L, et al. *Bone marrow derived cells and biophysical stimulation for talar osteochondral lesions: a randomized controlled study.* Foot Ankle Int 2014;35:981-7.
 - 39 Osti L, Buono AD, Maffulli N. *Pulsed electromagnetic fields after rotator cuff repair: a randomized, controlled study.* Orthopedics 2015;38:e223-8.
 - 40 Osti L, Del Buono A, Maffulli N. *Application of pulsed electromagnetic fields after microfractures to the knee: a mid-term study.* Int Orthop 2015;39:1289-94.
 - 41 Servodio Iammarrone C, Cadossi M, Sambri A, et al. *Is there a role of pulsed electromagnetic fields in management of patellofemoral pain syndrome? Randomized controlled study at one year follow-up.* Bioelectromagnetics 2016;37:81-8.
 - 42 Bassett CA, Pilla AA, Pawluk RJ. *A non-operative salvage of surgically-resistant pseudarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report.* Clin Orthop Relat Res 1977:128-43.
 - 43 Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM. *Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis.* Clin Orthop Relat Res 1989:172-85.
 - 44 Garland DE, Moses B, Salyer W. *Long-term follow-up of fracture nonunions treated with PEMFs.* Contemp Orthop 1991;22:295-302.
 - 45 Massari L, Fini M, Cadossi R, et al. *Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head.* J Bone Joint Surg Am 2006;88:56-60.
 - 46 Brighton CT, Pollack SR. *Treatment of recalcitrant non-union with a capacitively coupled electrical field. A preliminary report.* J Bone Joint Surg Am 1985;67:577-85.
 - 47 Massari L, Benazzo F, Moretti B, et al. *Stimolazione elettrica dell'osteogenesi: efficacia e tecnologie a confronto.* GIOT 2011;37:1-8.
 - 48 Capanna R, Donati D, Masetti C, et al. *Effect of electromagnetic fields on patients undergoing massive bone graft following bone tumor resection. A double blind study.* Clin Orthop Relat Res 1994;(306):213-21.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.