



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Las bases biológicas del proceso de la consolidación ósea y su relación con la estabilidad biomecánica.

Autores: DrCs. Horacio Inocencio Tabares Neyra¹ y Dr. Horacio Tabares Sáez²,

1- Universidad Médica de La Habana. Orcid:0000-0001-6599-4948

2- Hospital General Docente “Calixto García” Orcid: 0000-0002-0204-7414

Correo de contacto: horacio_tabares@hotmail.com

Resumen

Introducción: La curación de las fracturas diafisarias es un mecanismo complejo, regulado por factores anatómicos, biológicos y mecánicos. El daño a los tejidos blandos, las fracturas abiertas y otros factores del paciente aumentan el riesgo de deterioro de la curación. La regeneración ósea representa un desafío único tanto para los médicos como para los científicos.

Es propósito de este trabajo revisar las bases biológicas y mecánicas de la osteogénesis reparadora después del tratamiento de las fracturas de los huesos largos.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva de artículos sobre los avances científicos más recientes relacionados con el proceso de las bases biológicas en el proceso de la consolidación ósea.

Desarrollo: La reparación de fracturas es un proceso que implica la regeneración espontánea de tejidos, incluidos los vasos sanguíneos y los huesos, para restaurar los tejidos lesionados a su estado previo a la lesión y recuperar su estabilidad mecánica. El tipo de vía de curación (directa o indirecta) depende del patrón de fractura y de la estabilidad biomecánica del sitio de la fractura.

Conclusión: El tratamiento de fracturas diafisarias es un problema que involucra tanto al cirujano ortopédico actuante como para el paciente que sufre la lesión. El conocimiento de los principios básicos de la biología y la biomecánica de la consolidación ósea son fundamentales para elegir el tratamiento que mejor se adapte a un tipo concreto de fractura y de paciente.

Palabras clave: fractura de huesos largos, reparación y cicatrización ósea, principios biológicos y biomecánicos.

Introducción

La curación ósea de las fracturas diafisarias es un mecanismo complejo, estrictamente regulado por factores anatómicos, biológicos y mecánicos. Las fracturas de huesos largos a menudo muestran patrones de fractura complejos con poco contacto óseo, pérdida ósea y alteración del suministro vascular, lo que puede afectar negativamente al proceso de curación. El daño a los músculos y tejidos blandos, las fracturas abiertas y otros factores relacionados con el paciente aumentan el riesgo de deterioro de la curación, lo que puede ocurrir hasta en un 10% de todas las fracturas diafisarias.^{1,2}



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Durante mucho tiempo el tratamiento de las fracturas consistió casi exclusivamente en opciones de tratamiento conservador, limitadas a las inmovilizaciones con yeso o a la tracción esquelética. El concepto de reducción abierta y fijación estable, fuertemente influenciado por la Asociación para el estudio de la osteosíntesis (AO), se estableció en la década de 1950 y ganó popularidad en la década de 1960 como un medio para restaurar la alineación anatómica y permitir la movilización temprana. Al minimizar las secuelas de la inmovilización prolongada, como la rigidez articular y la atrofia muscular, la fijación interna de las fracturas aceleró el proceso de rehabilitación de los pacientes hacia la recuperación completa.^{3,4}

La regeneración ósea representa un desafío único tanto para los médicos como para los científicos. Recientemente, una gran cantidad de conocimiento se ha alcanzado con respecto a los mediadores moleculares, las poblaciones celulares y la cascada de eventos que participan en los procesos de reparación ósea. Uno de los pocos órganos que conservan el potencial de regeneración en la vida adulta es el hueso. El hueso posee grandes propiedades para la restauración del tejido lesionado o perdido, es decir, ya sea fractura o un defecto óseo. La ausencia de cicatriz de tejido conectivo y la deposición de tejido idéntico asegura la restauración de las propiedades previas a la fractura. Estas características únicas se aprecia en la cascada curativa de fracturas.^{3,4}

Se cree que la evolución de la curación de fracturas implica la participación y la interacción óptima de varios actores claves (factores de crecimiento, células madre, andamios osteoconductores y un entorno mecánico adecuado), todo ello de acuerdo con el "concepto de diamante". La curación de las fracturas es un proceso fisiológico complejo, que gracias a los grandes avances logrados en las últimas décadas en la biología molecular y la genética, ahora se conoce que implica la acción coordinada de varios tipos de células, proteínas y genes, que unidos producen la restauración estructural del hueso, en muchos casos sin la presencia de cicatriz visible. Existe falta de orientación sobre el tratamiento clínico actual en este tema, así como de diversas definiciones relativas a la falta de unión ósea, lo que aumenta aún más el desafío actual en el manejo de las fracturas.^{3,5}

Es propósito de este trabajo revisar las bases biológicas y mecánicas de la osteogénesis reparadora después del tratamiento conservador y quirúrgico de las fracturas de los huesos largos. Además, se discutirá la evidencia actual sobre la efectividad de las técnicas quirúrgicas para mejorar la curación ósea.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva de artículos sobre los avances científicos más recientes relacionados con el proceso de las bases biológicas en el proceso de la consolidación ósea, haciendo énfasis en los factores que intervienen en dicho proceso; publicados en revistas de traumatología nacionales y extranjeras, indexadas en la base de datos MEDLINE y certificadas por el organismo de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), así como de libros de relevancia, y experiencias de los autores.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Para realizar el presente trabajo basados en la evolución del conocimiento sobre el proceso de las bases biológicas del proceso de consolidación del hueso, se organizaron los factores fundamentales que inciden en dicho proceso.

Desarrollo

La diáfisis de los huesos largos tiene una relación hueso cortical/esponjoso mayor que la metáfisis y una cavidad central ocupada principalmente por médula grasa. La vascularización aferente del hueso cortical la proporcionan los vasos derivados de la médula ósea que penetran el hueso endóstico e irrigan al menos los dos tercios internos de toda la corteza. Por lo tanto, el flujo sanguíneo tiene una dirección mayoritariamente centrífuga. Una menor cantidad de vascularización la proporcionan los vasos periósticos, con una dirección de flujo centrípeta. Las arteriolas periósticas pueden penetrar el hueso sólo en inserciones fasciales y musculares firmes, que normalmente se encuentran en los extremos. Los dos sistemas no tienen interconexión longitudinal y cuando se produce una fractura diafisaria, el flujo vascular se interrumpe por completo.⁶ El daño al suministro vascular es la principal causa del deterioro de la curación ósea.

Las fracturas de huesos largos pueden curarse mediante curación directa o indirecta de la fractura; este último es un proceso de formación de hueso tanto intramembranoso como endocondral.

Biología de la curación de fracturas.

La reparación de fracturas es un proceso que implica la regeneración espontánea de tejidos, incluidos los vasos sanguíneos y los huesos, para restaurar los tejidos lesionados a su estado previo a la lesión y recuperar su estabilidad mecánica. El proceso de curación ósea indirecta se describe en cuatro etapas: inflamatoria, callo blando, callo duro y remodelación, como se describe en la Tabla 1. La curación ósea exitosa está fuertemente influenciada por el entorno mecánico.³

La curación indirecta de una fractura consiste en una osificación endocondral, principalmente, y también en una osificación intramembranosa. Implica una respuesta inflamatoria aguda inicial, que incluye la producción y liberación de varias moléculas importantes (interleucina-6, BMP-7) y el reclutamiento de células madre mesenquimales para generar un callo cartilaginoso primario. Los condrocitos proliferan y se vuelven hipertróficos, aumentando la deposición de matriz. El proceso de regeneración ósea continúa con la reabsorción completa del callo blando y su sustitución por un callo duro. El proceso de remodelación convierte el tejido óseo del callo en hueso laminar, mediante una resorción osteoclástica equilibrada y una actividad de depósito osteoblástica. Los callos perióstico y endóstico se reabsorben gradualmente y el canal medular diafisario se restaura mediante la remodelación del callo interno.⁷⁻¹⁰

Todo el proceso puede tardar años en completarse y, por tanto, en restaurar por completo propiedades biomecánicas cercanas a las del hueso nativo.¹¹

Tabla 1. Fases de la consolidación ósea indirecta.

Fase	Tiempo	Eventos principales
Estadio inflamatorio	0–7 días	<p>Degradación de plaquetas y liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF alpha</p> <p>Reclutamiento y proliferación de macrófagos y neutrófilos</p> <p>Hematoma de fractura evoluciona a tejido de granulación</p> <p>Los osteoblastos remueven el tejido óseo necrótico y los extremos fracturados</p>
Callo blando	2-3 semanas	<p>Revascularización mediante angiogénesis y vasculogénesis</p> <p>Células progenitoras/MSC se diferencian en fibroblastos y condroblastos con deposición de matriz extracelular</p> <p>Fibras de colágeno en el tejido de granulación incrementan la fuerza mecánica</p> <p>Reclutamiento de células progenitoras del periostio y el endostio</p> <p>Inicio de la osificación intramembranosa alrededor del periostio</p>
Callo duro	3–4 semanas	<p>Osificación endocondral del callo blando en el espacio de la fractura</p> <p>A nivel molecular la calcificación incluye proteína morfogenética ósea, liberada por condrocitos y células endoteliales vasculares</p>
Fase de remodelación	Varios años después	<p>Erosión superficial y de osteonas para convertir hueso duro en hueso lamelar</p> <p>La función de los osteoblastos es básica, mediada por factores como MSCF y RANKL</p>

Lectura: IL – interleukina, TNF – factor de necrosis tumoral, MSC – células mesenquimales pluripotenciales, MSCF – factor monocito estimulante de colonia, RANKL – factor receptor activador nuclear Kappa-B ligando.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Fuente: Foster A, Moriarty TF, Zalavras Ch, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, Burch MA, Boot W, Tetsworth K, Miclau Th, Ochsner P, Schuetz MA, Richards RG, Metsemakers WJ. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury* 2021; 52:43-52. doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044

Tras la introducción de la fijación interna rígida a mediados del siglo XX, Robert Danis, un cirujano belga, fue uno de los primeros en observar que las fracturas curaban sin callos radiológicamente visibles después de la fijación por compresión. Este proceso se caracteriza por la producción de hueso laminar junto con los “conos cortadores” de osteoclastos y el cruce de osteoblastos por el sitio de la fractura. Parecida a la fase de remodelación de la curación ósea indirecta, Danis la llamó “soudure autogène” o “soldadura autógena”, hoy denominada curación ósea primaria o directa. Paradójicamente, el proceso de curación ósea directa suele tardar más en comparación con la curación indirecta.¹²⁻¹⁷

En la curación directa de una fractura (o curación por contacto), la fractura se cura mediante osificación intramembranosa. Las osteonas puente restauran el hueso laminar mediante remodelación directa y la fractura cicatriza sin la formación de un callo perióstico. Simultáneamente, la remodelación de Havers avanza a través de una etapa en la que las cabezas cortadoras abren túneles que luego se llenan con vasos sanguíneos y precursores osteoblásticos.¹⁸

La base biomecánica del tratamiento conservador y quirúrgico.

El tipo de vía de curación (directa o indirecta) depende del patrón de fractura y de la estabilidad biomecánica del sitio de la fractura. Como afirmó Perren, la formación de puentes óseos entre el callo distal y proximal sólo puede ocurrir cuando la tensión local es menor que el nivel que el tejido en formación puede tolerar.¹⁹

La tensión interfragmentaria, definida como la relación entre el desplazamiento y el ancho del espacio de la fractura, se correlaciona con la consolidación ósea: cuando los valores de esa tensión son superiores al 2%, la reparación ósea se produce por curación directa, y entre el 5% y el 10% se produce por curación indirecta. Cuando la tensión interfragmentaria es superior al 10%, la tolerancia a la deformación es menor que la tensión que actúa en el sitio de la fractura, por lo que puede ocurrir retardo en la consolidación o pseudoartrosis. Como las fracturas diafisarias simples requieren continuidad cortical y una fijación rígida para la curación directa, es obligatorio elegir técnicas quirúrgicas que proporcionen estabilidad absoluta, como la fijación externa rígida y la fijación interna mediante placa de compresión. Por el contrario, las fuerzas deformantes son más toleradas en las fracturas multifragmentarias porque el movimiento global es compartido por varios vectores y fragmentos. En este caso, el proceso de curación indirecta se ve favorecido por micromovimientos y la carga de peso, por lo que las técnicas de osteosíntesis de estabilidad relativa, como la fijación con clavo intramedular, la fijación externa en neutralización y las placas puente, son más adecuadas.^{14,20}

La consolidación defectuosa, el retraso de la consolidación o la falta de consolidación hipertrófica son posibles consecuencias de una deformación interfragmentaria excesiva que impide la formación de puentes óseos mediante callos duros. Por otro lado, un entorno de baja tensión causado por una osteosíntesis demasiado rígida podría provocar un retraso en la curación y una pseudoartrosis atrófica.²⁰ El tratamiento ideal debe proporcionar un soporte temporal que proteja la formación de callos y permita la restauración anatómica y la movilización temprana. La elección del tipo de tratamiento afecta a la estabilidad y, por tanto, a la vía de curación ósea (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre trazo de fractura, tipo de tratamiento, estabilidad biomecánica y tipo de consolidación.

Tipo de tratamiento	Tipo de fractura	Movimiento interfragmentario	Tipo de consolidación	Tipo de callo óseo
Tratamiento conservador	Simple Multifragmentaria	++	Indirecta	Periostal Endostal
Clavo intramedular	Simple Multifragmentaria	+ ++	Directa Indirecta	Cortical Periostal Endostal
Placa de compresión dinámica	Simple	-	Directa	Cortical
Placa en “puente”	Multifragmentaria	++	Indirecta	Periostal Endostal
Fijador externo	Abierta Simple Multifragmentaria	+ +++	Directa Indirecta	Cortical Periostal Endostal

Fuente: Foster A, Moriarty TF, Zalavras Ch, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, Burch MA, Boot W, Tetsworth K, Miclau Th, Ochsner P, Schuetz MA, Richards RG, Metsemakers WJ. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury* 2021; 52:43-52. doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044

En el tratamiento conservador el movimiento de los fragmentos depende de la rigidez de la inmovilización colocada (férula, yeso circular, ortesis o aparato ortopédico), de la tensión interna (fuerzas musculares) o externa que actúa sobre esa inmovilización y el tejido que une la fractura. Aunque la presión de los tejidos circundantes ayuda a reducir el movimiento interfragmentario, el movimiento residual entre 2% y 10% produce un estímulo osteogénico mecánico.²¹

En las fracturas cerradas de la diáfisis tibial, el tratamiento conservador dio como resultado altas tasas de mala alineación (20%-67%) y retraso de consolidación o pseudoartrosis (0,9%-17,2%). En un estudio de cohorte reciente, la consolidación después del aparato ortopédico se produjo en el 54% de las fracturas de la diáfisis humeral. En otro estudio, se produjo retraso en la consolidación y pseudoartrosis en el 27% y el 13% de los casos, respectivamente. El tratamiento conservador de la fractura de la diáfisis femoral suele reservarse para los niños.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Aunque en la edad pediátrica las deformidades postraumáticas son bien toleradas, la literatura informa tasas de discrepancia en la longitud de las extremidades que oscilan entre 0% y 25 % y altas tasas de consolidación defectuosa angular (0%-19 %) y consolidación defectuosa rotacional (0%-5 %).^{22,23}

La fijación externa es un procedimiento que puede clasificarse como de mínima invasión; su principal empleo en la actualidad es para realizar control de daño en pacientes politraumatizados con fracturas concomitantes, en espera de fijación definitiva cuando el estado general del paciente mejore y sea menor el riesgo vital.

La fijación externa de fracturas de huesos largos permite la alineación de segmentos óseos y su estabilización mediante una combinación de agujas de Kirschner, clavos de Steimann (roscados o no), tornillos, varillas y anillos ensamblados con marcos unilaterales, bilaterales, circulares o híbridos. Acorde con el montaje (que responde al trazo de la fractura a tratar), permite aplicar fuerzas de compresión, distracción o neutralización en el lugar de la fractura. La fijación externa es una técnica de estabilidad ajustable; por ello permite variar el montaje según sea la evolución de la fractura (por ejemplo: de neutralización a compresión), por ello la curación ósea se puede lograr tanto mediante curación indirecta como directa.²⁶

La fijación externa es el tratamiento preferido para fracturas abiertas, emergencias y procedimientos de salvamento de extremidades, en los que puede utilizarse como abordaje temporal o definitivo. Aunque el procedimiento se asocia con una serie de posibles complicaciones y molestias para el paciente, algunos autores utilizan ampliamente la fijación externa para fracturas diafisarias cerradas con resultados satisfactorios en términos de unión ósea y alineación de las extremidades.

Scaglione y colaboradores informaron la curación ósea en el 97,6% de 83 pacientes tratados con fijación externa por fracturas de la diáfisis humeral. En un gran estudio aleatorizado y ciego, las fracturas diáfisis simples cerradas se trataron con éxito (tasa de consolidación del 100 %) con fijador circular y tornillos de tracción.²⁶

Clavo intramedular

La colocación de un clavo intramedular acerrojado, es el tratamiento de elección para las fracturas cerradas de las diáfisis de huesos largos. Este dispositivo de osteosíntesis permite asimilar cargas de compresión, flexión y torsión sobre las estructuras óseas donde se colocan. El clavo en el canal medular funciona como un fijador interno que reduce la tensión sobre el hueso cortical y establece un estímulo mecánico favorable para la osteogénesis y la mineralización del callo endóstico y perióstico mediante curación directa e indirecta.²⁷

Las propiedades mecánicas de un clavo están determinadas por su diámetro, curvatura y forma de la sección transversal, así como por las características del material y la presencia o ausencia de una ranura. Las fuerzas de rotación se oponen al diseño geométrico y al diámetro del implante. La mayor estabilización se obtiene con tornillos de bloqueo colocados proximales y



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

distales. Dependiendo de la posición de los tornillos de bloqueo transversales, la fractura se puede estabilizar mediante una configuración más rígida (estática) o una configuración elástica (dinámica).²⁸

La compresión sobre el sitio de la fractura es el factor más importante que afecta la estabilidad de las fracturas simples. El contacto directo del implante con los extremos corticales aumenta su rigidez y resistencia a las fuerzas de tracción y torsión. Además, los tornillos de bloqueo estático a menudo se asocian para obtener un movimiento interfragmentario reducido y pudieran producir la curación primaria directa. Pero de manera general, la fijación con clavo intramedular acerrojado genera estabilidad relativa, que requiere después de 6 o 8 semanas retirar algún cerrojo para “dinamizar” el montaje y lograr la consolidación ósea. En las fracturas multifragmentarias inestables no se puede aplicar compresión, por lo que el número de tornillos de bloqueo y su tamaño son factores esenciales para conseguir una estabilidad suficiente. Varios estudios sobre fracturas de la diáfisis tibial han demostrado que el bloqueo distal único falla con más frecuencia que dos o tres tornillos distales.^{27,28}

En el aspecto biológico, los procedimientos de osteosíntesis con clavo intramedular no alteran directamente el sitio de la fractura y, por lo tanto, a pesar del efecto de la necrosis endóstica, se preserva el suministro vascular perióstico. Los restos producidos por el fresado se acumulan en el sitio de la fractura, actuando como un injerto óseo autólogo. Aunque se han informado tasas más bajas de deterioro de la cicatrización después del enclavado intramedular fresado, la evidencia que compara el fresar con no fresar para fracturas cerradas de la diáfisis femoral, tibial y humeral aún es insuficiente.^{29,30}

Según un metaanálisis reciente analizando el enclavado intramedular para fracturas de la diáfisis femoral, las tasas de pseudoartrosis oscilan entre el 2,5% después de colocación de clavo intramedular fresado y el 13,8% después de colocación de clavo no fresado. La osteosíntesis intramedular para fracturas de la diáfisis humeral proporciona resultados poco claros y en la literatura se informa una amplia gama de tasas de pseudoartrosis (del 1,6% al 33%).³¹⁻³³

Placas y tornillos

La fijación con placa de las fracturas de huesos largos diafisarios conduce a diferentes vías de curación de la fractura dependiendo de la configuración y rigidez de la construcción. Convencionalmente, la placa de compresión dinámica garantiza una estabilidad absoluta debido al contacto directo entre la placa y el hueso, lo que promueve la curación directa y la osificación intramembranosa en las primeras semanas después de la cirugía. La reducción anatómica de la fractura es esencial, ya que los espacios mayores a 2 mm se asocian con un potencial de curación disminuido.³⁴

El mayor énfasis en la necesidad de respetar el entorno de la fractura ha llevado al desarrollo de implantes diseñados para reducir el contacto de la placa con la superficie ósea y, por tanto,



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

el deterioro vascular. Se han desarrollado diferentes sistemas de conservación vascular, como las placas de compresión dinámica de bajo contacto, placas de compresión bloqueadas, sistemas de estabilización menos invasivos y técnicas de osteosíntesis percutánea mínimamente invasivas.^{20,35,36}

Las placas de bajo contacto tienen orificios combinados que permiten una fijación flexible cuando la placa se utiliza como “fijador interno” que une el espacio de la fractura y convierte la carga axial en fuerzas de compresión. La estabilidad y rigidez del llamado “fijador interno” depende de la longitud de la placa, la cantidad de tornillos bloqueados utilizados y su ubicación, además de la cantidad de fragmentos de fractura y el ancho del espacio óseo. Las placas de bajo contacto se aplican principalmente en fracturas diafisarias multifragmentarias que toleran una mayor tensión interfragmentaria (estabilidad relativa); en este caso, por tanto, la unión ósea se produce mediante curación indirecta de la fractura.³⁶

La alineación axial y rotacional se obtiene mediante reducción indirecta de la fractura, que preserva los tejidos blandos que rodean los fragmentos de la fractura así como a su irrigación vascular perióstica.

Además, la configuración de la placa de bloqueo evita el contacto directo entre la placa y la superficie del hueso, evitando el riesgo de necrosis ósea relacionada con el implante.

La fijación con placa es el tratamiento preferido para las fracturas cerradas de la diáfisis humeral debido a tasas más bajas de mala alineación (0%) y altas tasas de consolidación (>80%).³⁷ La fijación con placa en fracturas de tibia diafisaria proporciona tasas de consolidación de hasta el 90%. Se informa retraso en la consolidación entre el 1 y el 7% de los casos y la mala alineación no se informa como una complicación común. La consolidación radiológica a las 20 semanas se obtiene en el 96,3% de los casos. Los resultados de las fracturas simples mostraron tiempos más cortos hasta la consolidación sin formación de callo externo después de una fijación de estabilidad absoluta (<10 semanas).³⁸

Conclusiones

El tratamiento de fracturas diafisarias así como evitar y poder afrontar las complicaciones que pueden surgir, son un problema serio que involucra tanto al cirujano ortopédico actuante como para el paciente que sufre la lesión. El correcto conocimiento de los principios básicos de la biología y la biomecánica de la consolidación ósea son fundamentales en el momento de elegir el tratamiento que mejor se adapte a un tipo concreto de fractura y de paciente. Cuando fallan las técnicas de fijación tradicionales, las tecnologías modernas de bioingeniería, como el empleo de andamios, de factores de crecimiento y las terapias celulares, pueden, al tiempo que preservan el suministro vascular local, ayudar a mejorar el resultado, lo que resulta en un resultado satisfactorio para el paciente.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

Bibliografía

1. Mills LA, Aitken SA, Simpson AHRW. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop*. 2017; 88(4):434-9. doi: 10.1080/17453674.2017.1321351.
2. Andrzejowski P, Giannoudis PV. The ‘diamond concept’ for long bone non-union management. *J Orthop Traumatol* 2019; 20:21. <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0528-0>
3. Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A concert between biology and biomechanics: the influence of the mechanical environment on bone healing. *Front Physiol* 2016; 7:678. doi:10.3389/fphys.2016.00678.
4. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(3):308-27. doi.org/10.1177/0004563218759371
5. Elliott DS, Newman KJ, Forward DP, Hahn DM, Ollivere B, Kojima K. A unified theory of bone healing and nonunion: BHN theory. *Bone Joint J* 2016; 98-b(7):884-91. doi:10.1302/0301-620x.98b7.36061
6. Marongiu G, Contini A, Cozzi Lepri A, Donadu M, Verona M, Capone A. The treatment of acute diaphyseal long-bones fractures with orthobiologics and pharmacological interventions for bone healing enhancement: a systematic review of clinical evidence. *Bioengineering (Basel)*. 2020; 7(1):22. doi: [10.3390/bioengineering7010022](https://doi.org/10.3390/bioengineering7010022)
7. Marongiu G, Dolci A, Verona M, Capone A. The biology and treatment of acute long-bones diaphyseal fractures: overview of the current options for bone healing enhancement. *Bone Rep*. 2020; 12:100249. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100249.
8. Marongiu G, Bandino M, Verona M, Capone A. Biological and biomechanical basis of long-bone diaphyseal fractures: from fracture to non-union. *Int J Bone Frag*. 2021; 1(2):67-71. <https://doi.org/10.57582/IJBF.210102.067>
9. Johnson L, Igoe E, Kleffouris G, Papachristos IV, Papakostidis C, Giannoudis PV. Physical health and psychological outcomes in adult patients with long-bone fracture non-unions: evidence today. *J Clin Med*. 2019; 8(11). doi: [10.3390/jcm8111998](https://doi.org/10.3390/jcm8111998)
10. Angerpointner K, Ernstberger A, Bosch K, Zeman F, Koller M, Kerschbaum M. Quality of life after multiple trauma: results from a patient cohort treated in a certified trauma network. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021; 47(1):121-7. doi: 10.1007/s00068-019-01160-y.
11. Foster A, Moriarty TF, Zalavras Ch, Morgensternf M, Jaiprakash A, Crawford R, Burch MA, Boot W, Tetsworth K, Miclau Th, Ochsner P, Schuetz MA, Richards RG, Metsemakers WJ. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury* 2021; 52:43-52. doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044
12. Danis R. Théorie et Pratique del’ostéosynthèse. Massonet Cie 1949. DOI:[10.1302/0301-620x.33b1.144-b](https://doi.org/10.1302/0301-620x.33b1.144-b)
13. Julien A, Kanagalingam A, Martínez-Sarrà E. Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair. *Nat Commun*. 2021; 12:2860. doi: 10.1038/s41467-021-22842-5.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

14. Riester O, Borgolte M, Csuk R, Deigner HP. Challenges in bone tissue regeneration: stem cell therapy, biofunctionality and antimicrobial properties of novel materials and its evolution. *Int J Mol Sci.* 2020; 22:192. doi: 10.3390/ijms22010192.
15. Boer FC, Patka P, Bakker FC, Haarman HJTM . Current concepts of fracture healing, delayed unions, and nonunions. *Osteosynth Trauma Care* 2021; 10(01):1-7. DOI:10.1055/s-2002-30627 Availablefrom:<http://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2002-30627>
16. Stewart SK. Fracture non-union: a review of clinical challenges and future research needs. *Malays Orthop J.* 2019; 13(2):1-10 PMID: 31467644; PMID:PMC6702984. doi:10.5704/MOJ.1907.001.
17. El-Jawhari JJ, Ganguly P, Churchman S, Jones E, Giannoudis PV. The biological fitness of bone progenitor cells in reamer/irrigator/aspirator waste. *J Bone Joint Surg Am* 2019; 101:2111-9. doi: 10.2106/JBJS.19.00133.
18. Mittal KK, Gupta H, Kaushik N. Reunion of post nail aseptic non-union of diaphyseal femoral fractures by augmentation plating, decortication and bone grafting-Replacement for Exchange nailing. *Injury* 2021; 52(6):1529-33. doi:10.1016/j.injury.2020.10.036
19. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84(8):1093-110. doi: 10.1302/0301-620x.84b8.13752.
20. Duramaz A, Ursavas, HT, Bilgili MG, Bayrak A, Bayram B, Avkan MC. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018; 28:131-7. doi: 10.1007/s00590-017-2024-7
21. O'Hara NN, Slobogean GP, Klazinga NS, Kringos DS. Analysis of Patient Income in the 5 Years Following a Fracture Treated Surgically. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(2):e2034898. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.34898
22. Obrebsky WT, Cutrera N, Kidd CM; Southeastern Fracture Consortium. A prospective multi-center study of intramedullary nailing vs casting of stable tibial shaft fractures. *J Orthop Traumatol.* 2017; 18(1):69-76. doi: 10.1007/s10195-016-0429-4.
23. Harkin FE, Large RJ. Humeral shaft fractures: union outcomes in a large cohort. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26(11):1881-8. doi: 10.1016/j.jse.2017.07.001.
24. Douras P, Tosounidis T, Giannoudis PV. Application of the 'diamond concept' with fast bone marrow aspirate concentration for the treatment of medial malleolus non-union. *Injury* 2018; 49(12):2326-30. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.11.013>
25. Ceballos Mesa A. Fijación externa y técnicas afines. Editorial CIMEQ 2012. La Habana, Cuba. **ISBN** 978-959-212-908-5
26. Scaglione M, Fabbri L, Dell'Omo D, Goffi A, Guido G. The role of external fixation in the treatment of humeral shaft fractures: a retrospective case study review on 85 humeral fractures. *Injury.* 2015; 46(2):265-9. doi: 10.1016/j.injury.2014.08.045.



EduCalixto 2025: “Por la excelencia de la formación integral para un mejor desarrollo humano sostenible”

27. Ekegren CL, Edwards ER, de Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture. *Int J Environ Res Public Health* 2018. <https://doi.org/10.3390/ijerp h1512 2845>
28. Rupp M, Biehl C, Budak M, Thormann U, Heiss C, Alt V. Diaphyseal long bone non-unions—types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *Int Orthop* 2018; 42(2):247-58. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3734-5>
29. Vicenti G, Bizzoca D, Carrozzo M, Nappi V, Rifino F, Solarino G. The ideal timing for nail dynamization in femoral shaft delayed union and non-union. *Int Orthop* 2019; 43:217-22. doi: 10.1007/s00264-018-4129-y
30. Congia S, Palmas A, Marongiu G, Capone A. Is antegrade nailing a proper option in 2- and 3-part proximal humeral fractures? *Musculoskelet Surg* 2020; 104:179-85. doi: 10.1007/s12306-019-00610-5.
31. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019; 139(1):61-72. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3048-0>
32. Li AB, Zhang WJ, Guo WJ, Wang XH, Jin HM, Zhao YM. Reamed versus unreamed intramedullary nailing for the treatment of femoral fractures: a meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(29):e4248. doi: 10.1097/MD.00000000000004248.
33. Gottschalk MB, Carpenter W, Hiza E, Reisman W, Roberson J. Humeral shaft fracture fixation: incidence rates and complications as reported by American Board of Orthopaedic Surgery Part II Candidates. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98(17):e71. doi: 10.2106/JBJS.15.01049.
34. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(3):308-27. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
35. Hodgson H, Giannoudis P, AnthonyHoward A. Fracture non-union; what are the current perceived challenges among clinicians? *Injury* 2022; 53:3865-6. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.10.029>
36. Uchiyama Y, Handa A, Omi H, Hashimoto H, Shimpuku E, Imai T. Locking versus nonlocking superior plate fixations for displaced midshaft clavicle fractures: a prospective randomized trial comparing clinical and radiographic results. *J Orthop Sci.* 2021; 26(6):1094-9. doi: 10.1016/j.jos.2020.09.017.
37. Zarkadis NJ, Eisenstein ED, Kusnezov NA, Dunn JC, Blair JA. Open reduction internal fixation versus intramedullary nailing for humeral shaft fractures: an expected value decision analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27(2):204-10. doi: 10.1016/j.jse.2017.08.004.
38. Wenger R, Oehme F, Winkler J, Perren SM, Babst R, Beeres FJP. Absolute or relative stability in minimal invasive plate osteosynthesis of simple distal meta or diaphyseal tibia fractures? *Injury.* 2017; 48(6):1217-23. doi: 10.1016/j.injury.2017.03.005.