

Bases biológicas del proceso de consolidación ósea y su relación con la estabilidad biomecánica

Biological bases of the bone consolidation process and its relation with biomechanical stability

Horacio Inocencio Tabares Neyra^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6599-4948>

Horacio Tabares Sáez² <https://orcid.org/0000-0002-0204-7414>

Jesús Humberto Ramírez Espinoza² <https://orcid.org/0000-0002-8076-446X>

Roberto Morales Seife³ <https://orcid.org/0000-0001-6316-1846>

¹Centro de Investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud. La Habana, Cuba.

²Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

³Hospital Ortopédico Docente "Fructuoso Rodríguez". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: 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.

Objetivo: Revisar las bases biológicas y mecánicas de la osteogénesis reparadora después del tratamiento de las fracturas de los huesos largos.

Métodos: 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 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.

Conclusiones: El tratamiento de fracturas diafisarias constituye un problema, que involucra tanto al cirujano ortopédico como al paciente. El conocimiento de los principios básicos de la biología y la biomecánica de la consolidación ósea resultan fundamentales para elegir el mejor tratamiento según el tipo de fractura y el paciente.

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

ABSTRACT

Introduction: Healing of diaphyseal fractures is a complex mechanism, regulated by anatomic, biological and mechanical factors. Soft tissue damage, open fractures and other patient-related factors increase the risk of impaired healing. Bone regeneration represents a unique challenge for both physicians and scientists.

Purpose: To review the biological and mechanical bases of reparative osteogenesis after treatment of long bone fractures.

Methods: A retrospective literature review was performed of articles on the most recent scientific advances related to the process of the biological bases involved in the process of bone healing.

Development: Fracture repair involves the spontaneous regeneration of tissues, including blood vessels and bones, to restore injured tissues to their pre-injury state and regain their mechanical stability. The type of healing pathway (direct or indirect) depends on the fracture pattern and the biomechanical stability of the fracture site.

Conclusions: The treatment of diaphyseal fractures is a problem, involving both the orthopedic surgeon and the patient. Knowledge of the basic principles of biology and the biomechanics of bone healing is essential to choose the best treatment according to the type of fracture and patient.

Keywords: long bone fractures; bone repair and healing; biological and biomechanical principles.

Recibido: 05/02/2024

Aceptado: 07/02/2024

Introducción

La curación ósea de las fracturas diafisarias resulta un mecanismo complejo, regulado por factores anatómicos, biológicos y mecánicos. Las fracturas de huesos largos, por lo general, muestran patrones de fractura complejos con poco contacto óseo, pérdida ósea y alteración del suministro vascular, lo que puede afectar el 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 del restablecimiento; esto ocurre hasta en un 10 % de todas las fracturas diafisarias.^(1,2)

Durante mucho tiempo el tratamiento de las fracturas fue conservador, limitado a las inmovilizaciones con yeso o a la tracción esquelética. El concepto de reducción abierta y fijación estable se estableció en la década de 1950, y ganó popularidad durante los años sesenta 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 la rehabilitación de los pacientes hacia la recuperación completa.^(3,4)

La regeneración ósea representa un desafío para los médicos y los científicos. Actualmente se ha avanzado en el conocimiento de los mediadores moleculares, las poblaciones celulares y los eventos participantes en los procesos de reparación ósea. El hueso constituye uno de los pocos órganos

que conservan el potencial de regeneración en la vida adulta; o sea, posee grandes propiedades para la restauración del tejido lesionado o perdido, en el caso de fractura o defecto óseo. La ausencia de cicatriz de tejido conectivo y la deposición de tejido idéntico aseguran el restablecimiento de las propiedades previas a la fractura. Estas características se aprecian en la cascada curativa de fracturas.^(3,4)

La curación de fracturas implica la participación y la interacción óptima de varios actores clave (factores de crecimiento, células madre, andamios osteoconductores y un entorno mecánico adecuado), todo ello de acuerdo con el “concepto de diamante”; además, constituye un proceso fisiológico complejo que gracias a los avances en la biología molecular y la genética hoy se conoce más profundamente. La acción coordinada de varios tipos de células, proteínas y genes restaura la estructura del hueso, en muchos casos sin cicatriz visible. Se ha percibido falta de orientación sobre el tratamiento clínico actual y diversas definiciones relativas a la falta de unión ósea; por tanto, aumenta el desafío en el manejo de las fracturas.^(3,5)

Fue propósito de este trabajo revisar las bases biológicas y mecánicas de la osteogénesis reparadora después del tratamiento de las fracturas de los huesos largos. También se discutió la evidencia sobre la efectividad de las técnicas quirúrgicas para mejorar la curación ósea.

Métodos

Se revisaron varios artículos, de forma retrospectiva, sobre los avances científicos más recientes relacionados con las bases biológicas en el proceso de la consolidación ósea. Se consultaron revistas de traumatología, indexadas en la base de datos MEDLINE y certificadas por el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Se tuvieron en cuenta, además, libros de relevancia y experiencias de los autores. El presente trabajo organizó los factores fundamentales del proceso de consolidación del hueso, basado en la evolución del conocimiento en cuanto al tema.

Desarrollo

La diáfisis de los huesos largos tiene una relación hueso cortical/esponjoso mayor que la metáfisis y una cavidad central ocupada 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 los dos tercios internos de toda la corteza. Por tanto, el flujo sanguíneo tiene una dirección mayoritariamente centrífuga. Los vasos periósticos ofrecen una menor cantidad de vascularización, con una dirección de flujo centrípeta. Las arteriolas periósticas pueden acceder al hueso sólo en inserciones fasciales y musculares firmes, por lo general, ubicadas 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 constituye la principal causa del deterioro de la curación ósea.

Las fracturas de huesos largos se curan directa o indirectamente. La curación indirecta resulta un proceso de formación de hueso intramembranoso y endocondral.

Biología de la curación de fracturas

La reparación de fracturas necesita la regeneración espontánea de tejidos, incluidos los vasos sanguíneos y los huesos, para restaurar los tejidos lesionados y recuperar su estabilidad mecánica. El proceso de curación ósea indirecta se describe en cuatro etapas: inflamatoria, callo blando, callo duro y remodelación (tabla 1). La curación ósea exitosa se encuentra influenciada por el entorno mecánico.^(3,11)

Tabla 1 - Fases de la consolidación ósea indirecta

Fase	Tiempo	Eventos principales
Estadio inflamatorio	0-7 días	Degradación de plaquetas y liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF alpha. Reclutamiento y proliferación de macrófagos y neutrófilos. Hematoma de fractura evoluciona a tejido de granulación. Los osteoblastos remueven el tejido óseo necrótico y los extremos fracturados.
Callo blando	2-3 semanas	Revascularización mediante angiogénesis y vasculogénesis. Células progenitoras/MSC se diferencian en fibroblastos y condroblastos con deposición de matriz extracelular. Fibras de colágeno en el tejido de granulación incrementan la fuerza mecánica. Reclutamiento de células

		progenitoras del periostio y el endostio. Inicio de la osificación intramembranosa alrededor del periostio.
Callo duro	3-4 semanas	Osificación endocondral del callo blando en el espacio de la fractura. A nivel molecular la calcificación incluye proteína morfogenética ósea, liberada por condrocitos y células endoteliales vasculares.
Fase de remodelación	años después	Erosión superficial y de osteonas para convertir hueso duro en hueso lamelar. La función de los osteoblastos es básica, mediada por factores como MSCF y RANKL.

Leyenda: 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.

La curación indirecta de una fractura consiste en una osificación endocondral y también una intramembranosa. Implica una respuesta inflamatoria aguda inicial, que incluye la producción de varias moléculas importantes (interleucina-6, BMP-7) y el reclutamiento de células madre mesenquimales para generar un callo cartilaginoso primario. Los condrocitos proliferan, se vuelven hipertróficos y aumenta la deposición de matriz. La 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, y el canal medular diafisario se restaura mediante la remodelación del callo interno.^(7,8,9,10) Este proceso puede tardar años en completarse y, por tanto, recuperar por completo propiedades biomecánicas cercanas a las del hueso nativo.⁽¹¹⁾

Tras la introducción de la fijación interna rígida a mediados del siglo XX, Robert Danis, un cirujano belga, observó 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.^(12,13,14,15,16,17)

En la curación por contacto (directa) la fractura se repara mediante osificación intramembranosa. Las osteonas puente restauran el hueso laminar mediante remodelación directa y la fractura cicatriza sin la formación de un callo

perióstico. Al mismo tiempo, la remodelación de Havers avanza cuando 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 la estabilidad biomecánica de su área. Como afirmó *Perren*,⁽¹⁹⁾ la formación de puentes óseos entre el callo distal y proximal solo ocurre cuando la tensión local no excede el nivel que tolera el tejido en formación.

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 superan el 2 %, la reparación se produce por curación directa, y entre el 5 y el 10 % por curación indirecta. Cuando la tensión interfragmentaria resulta mayor al 10 %, la tolerancia a la deformación es menor que la tensión en el sitio de la fractura, y puede retardarse la consolidación o presentarse pseudoartrosis.

Las fracturas diafisarias simples requieren continuidad cortical y una fijación rígida para la curación directa, por ello exigen técnicas quirúrgicas que proporcionen estabilidad absoluta, como la fijación externa rígida y la fijación interna mediante placa de compresión. En cambio, las fuerzas deformantes se soportan en las fracturas multifragmentarias porque el movimiento global se comparte por varios vectores y fragmentos. En este caso, el proceso de curación indirecta se favorece por micromovimientos y la carga de peso; en consecuencia, se consideran más adecuadas las técnicas de osteosíntesis de estabilidad relativa, como la fijación con clavo intramedular, la fijación externa en neutralización y las placas puente.^(14,20)

La consolidación defectuosa, el retraso de la consolidación o la falta de consolidación hipertrófica constituyen 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 retrasaría la curación y conllevaría a 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 la estabilidad y la vía de curación ósea (tabla 2).⁽¹¹⁾

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

En el tratamiento conservador el movimiento de los fragmentos depende de la rigidez de la inmovilización (férula, yeso circular, ortesis o aparato ortopédico), la tensión interna (fuerzas musculares) o externa 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 provocó altas tasas de mala alineación (20 %-67 %) y retrasó la consolidación o pseudoartrosis (0,9 %-17,2 %). En un estudio reciente, la consolidación después del uso del aparato ortopédico se produjo en el 54 % de las fracturas de la diáfisis humeral; sin embargo, otros autores reportaron 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 se reserva para los niños. Aunque en la edad pediátrica las deformidades postraumáticas se disimulan, la literatura informa tasas de discrepancia en la longitud de las extremidades entre 0 y 25 %, y altas tasas de consolidación defectuosa angular (0 %-19 %) y consolidación defectuosa rotacional (0 %-5 %).^(22,23)

La fijación externa se clasifica de mínima invasión; actualmente se emplea para controlar daños en pacientes politraumatizados con fracturas concomitantes en espera de fijación definitiva.

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 constituye una técnica de estabilidad ajustable; por ello permite variar el montaje según la evolución de la fractura (por ejemplo, de neutralización a compresión), por ello la curación ósea se logra tanto mediante curación indirecta como directa.⁽²⁶⁾

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

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

La colocación de un clavo intramedular acerrojado constituye 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. 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 se determinan 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 el diámetro del implante. La mayor estabilidad se obtiene con tornillos de bloqueo colocados proximales y

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

La compresión sobre el sitio de la fractura se considera el factor más importante para 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 producir la curación primaria directa. Pero de manera general, la fijación con clavo intramedular acerrojado genera estabilidad relativa que, después de seis u ocho semanas, requiere retirar algún cerrojo para “dinamizar” el montaje y lograr la consolidación ósea. En las fracturas multifragmentarias inestables no se puede aplicar compresión, por tanto, el número de tornillos de bloqueo y su tamaño resultan 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 el sitio de la fractura y, por tanto, a pesar del efecto de la necrosis endóstica, se preserva el suministro vascular perióstico. Los restos producidos por el fresado se acumulan en la zona del trauma y actúan como un injerto óseo autólogo. Aunque se han informado tasas más bajas de deterioro de la cicatrización después del enclavado intramedular fresado, la comparación entre el fresar con no fresar para fracturas cerradas de la diáfisis femoral, tibial y humeral no cuenta con evidencia suficiente.^(29,30)

Un análisis del enclavado intramedular para fracturas de la diáfisis femoral señala que las tasas de pseudoartrosis oscilan entre el 2,5 y el 13,8 %, respectivamente, después de colocar el clavo intramedular fresado y el no fresado. La osteosíntesis intramedular para fracturas de la diáfisis humeral ofrece conclusiones poco claras, y la literatura informa una amplia gama de tasas de pseudoartrosis (del 1,6 % al 33 %).^(31,32,33)

La fijación con placa de las fracturas de huesos largos diafisarios conduce a diferentes vías de curación de la fractura según la configuración y la rigidez de la construcción. La placa de compresión dinámica garantiza una estabilidad absoluta debido al contacto directo entre la placa y el hueso, esto 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 disminuyen el potencial de curación.⁽³⁴⁾

Debido al énfasis en la necesidad de respetar el entorno de la fractura, se han diseñado implantes para reducir el contacto de la placa con la superficie ósea y, por ende, el deterioro vascular. Igualmente, 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 garantizan una fijación flexible cuando la placa se utiliza como “fijador interno” para unir el espacio de la fractura y convertir la carga axial en fuerzas de compresión. La estabilidad y la rigidez del llamado “fijador interno” dependen de la longitud de la placa, la cantidad de tornillos bloqueados y su ubicación; además de los 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 estabilidad relativa; en este caso, la unión ósea se produce mediante curación indirecta.⁽³⁶⁾

La alineación axial y rotacional se obtiene mediante reducción indirecta, que preserva los tejidos blandos alrededor de los fragmentos de la fractura y su irrigación vascular perióstica. La configuración de la placa de bloqueo evita el contacto directo entre la placa y la superficie del hueso, y el riesgo de necrosis ósea relacionada con el implante.

La fijación con placa se prefiere como tratamiento para las fracturas cerradas de la diáfisis humeral, debido a tasas más bajas de mala alineación (0 %) y altas tasas de consolidación (> 80 %),⁽³⁷⁾ igualmente, esta se encuentra garantizada en un 90 % si se utiliza la fijación con placa en fracturas de tibia diafisaria; aunque se retrasa en el 1 y el 7 % de los casos. La mala alineación no se informa como una complicación común y la consolidación radiológica a las 20 semanas se obtiene en el 96,3 % de los pacientes. Los resultados de las fracturas simples mostraron tiempos más cortos hasta la fijación, sin formación de callo externo, después de la estabilidad absoluta (< 10 semanas).⁽³⁸⁾

Conclusiones

Evitar y afrontar las complicaciones del tratamiento de fracturas diafisarias constituyen un problema para el cirujano ortopédico y el lesionado. El conocimiento de los principios básicos de la biología y la biomecánica de la consolidación ósea resultan fundamentales en la elección del procedimiento que mejor se adapte a cada caso y un tipo concreto de fractura. Si fallan las técnicas de fijación tradicionales, las tecnologías modernas de bioingeniería (andamios, factores de crecimiento y las terapias celulares) pueden preservar el suministro vascular local y optimizar los efectos para el paciente.

Referencias bibliográficas

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: <https://doi.org/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. DOI: <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.* 2017;7:678. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00678>
4. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-27. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
5. Elliott DS, Newman KJ, Forward DP, Hahn DM, Ollivere B, Kojima K, *et al.* Aunified theory of bone healing and nonunion: BHN theory. *Bone Joint J.* 2016;98-B(7):884-91. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.98b7.36061>
6. Marongiu G, Contini A, Cozzi 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: <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: <https://doi.org/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. DOI: <https://doi.org/10.57582/IJBF.210102.067>
9. Johnson L, Igoe E, Kleftouris 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):1998. DOI: <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: <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01160-y>
11. Foster A, Moriarty TF, Zalavras Ch, Morgensternf M, Jaiprakash A, Crawford R, *et al.* The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury.* 2021;52(1):43-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044>
12. Danis R. Théorie et Pratique del'ostéosynthèse. *J Bon Joint Surg Br.* 1951;33-B(1):144-5. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.33B1.144-b>
13. Julien A, Kanagalingam A, Martínez E, Megret J, Luka M, Ménager M, *et al.* Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair. *Nat Commun.* 2021;12(1):2860. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22842-5>
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(1):192. DOI: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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. DOI: <https://doi.org/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(23):2111-9. DOI: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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(1):131-7. DOI: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34898>
22. Obremskey 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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.11.013>

25. Ceballos A. Fijación externa y técnicas afines. La Habana: Editorial CIMEQ; 2012.
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: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.045>
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;15(12):2845. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15122845>
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. DOI: <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(1):217-22. DOI: <https://doi.org/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(2):179-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12306-019-00610-5>
31. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremsky M, McNally M, *et al*. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(1):61-72. DOI: <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: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004248>
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: <https://doi.org/10.2106/jbjs.15.01049>

34. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-27. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
35. Hodgsona H, Giannoudis P, Howard 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, *et al.* 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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.03.005>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.