

Factores asociados a la consolidación ósea

Factors associated with bone consolidation

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 cicatrización ósea constituye un proceso de regeneración tisular, en la que influyen múltiples procesos biológicos y biomecánicos. Es un desafío tanto para los médicos como para los científicos.

Objetivos: Actualizar la información sobre los factores asociados al proceso de consolidación ósea.

Métodos: Se hizo una revisión retrospectiva sobre los avances científicos relacionados con el proceso de la consolidación ósea en la base de datos Medline, certificada por el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente.

Desarrollo: El hueso posee potencial de regeneración en la vida adulta con considerables capacidades intrínsecas de reparación. La cortical, el periostio, la médula ósea y los tejidos blandos externos contribuyen al proceso de

restablecimiento. El hematoma de la fractura es una fuente de moléculas de señalización. Una población celular suficiente con elevada vitalidad resulta un elemento obligatorio para que el hueso fracturado se repare. La matriz extracelular proporciona el andamiaje para los eventos y las interacciones celulares. La estabilidad mecánica se considera un factor crucial para la cicatrización ósea. Estos cuatro elementos constituyen el concepto Diamante.

Conclusiones: El proceso de la consolidación ósea es un fenómeno complejo: la vascularidad y las características del individuo representan la base sobre la que actúan otros determinantes como las células osteoprogenitoras, los mediadores y la matriz osteoinductivos, y la suficiente estabilidad mecánica.

Palabras clave: consolidación ósea; callo óseo; concepto Diamante.

ABSTRACT

Introduction: Bone healing is a tissue regeneration process, which is influenced by multiple biological and biomechanical processes. It is a challenge for both physicians and scientists.

Objectives: To update information on factors associated with the bone consolidation process.

Methods: A retrospective review was conducted on scientific advances related to the bone consolidation process in the Medline database, certified by the Ministry of Science, Technology and Environment.

Development: Bone has regeneration potential in adult life with considerable intrinsic repair capacities. The cortex, periosteum, bone marrow and external soft tissues contribute to the healing process. The fracture hematoma is a source of signaling molecules. A sufficient cell population with high vitality allows the fractured bone to evolve towards its repair. The extracellular matrix provides the scaffolding for cellular events and interactions. Mechanical stability is considered a crucial factor for bone healing. These four elements constitute the Diamond concept.

Conclusions: The process of bone consolidation is a complex phenomenon: vascularity and individual characteristics constitute the basis on which other determinants act, such as osteoprogenitor cells, osteoinductive mediators and matrix, and sufficient mechanical stability.

Keywords: bone consolidation; bone callus; diamond concept.

Recibido: 04/03/2023

Aceptado: 07/04/2023

Introducción

Durante mucho tiempo el tratamiento de las fracturas era exclusivamente conservador, limitado a inmovilizaciones con yeso o tracción esquelética. El concepto de reducción abierta y fijación estable, influenciado por la Asociación para el estudio de la osteosíntesis (AO), se estableció en la década de 1950, y ganó popularidad durante los años 60 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 hacia la recuperación completa.⁽¹⁾

La cicatrización ósea constituye un proceso complicado de regeneración tisular en el que influyen múltiples procesos biológicos y biomecánicos. En una pequeña cantidad de casos, estos procesos fisiológicos se complican por la falta de unión o la infección relacionada con fracturas.⁽²⁾

La regeneración ósea representa un desafío para los médicos y los científicos, aunque se ha avanzado mucho con respecto a los mediadores moleculares, las poblaciones celulares y la cascada de eventos de los procesos de reparación ósea. El hueso es uno de los pocos órganos con potencial de regeneración en la vida adulta, que posee propiedades para la restauración del tejido lesionado o perdido, ya sea fractura o defecto óseo. La ausencia de cicatriz de tejido conectivo y la deposición de tejido idéntico aseguran la restauración de las propiedades previas a la fractura. Estas características únicas se aprecian en la cascada curativa de los traumas.^(1,2)

Según el concepto Diamante, la evolución de una fractura implica la participación y la interacción óptima de varios actores clave (factores de crecimiento, células madre, andamios osteoconductores y un entorno

mecánico adecuado). La curación ósea constituye un proceso fisiológico complejo que se conoce gracias a los avances en la biología molecular y la genética; implica la acción coordinada de varios tipos de células, proteínas y genes para la restauración estructural del hueso, en muchos casos sin la presencia de cicatriz visible. La desorientación sobre el tratamiento clínico actual y las diversas definiciones relativas a la falta de unión en el hueso aumentan el desafío en el manejo de las fracturas.^(3,4) Por consiguiente, el objetivo de este trabajo fue actualizar la información sobre los factores asociados al proceso de consolidación ósea.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva sobre los avances científicos más recientes relacionados con la consolidación ósea y se enfatizó en los factores de dicho proceso. Se consultaron publicaciones de revistas de traumatología nacionales y extranjeras, 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 artículo se basó en la evolución del conocimiento sobre el proceso de la consolidación ósea y sus factores fundamentales.

Biología de la curación de fracturas

El hueso conserva el potencial de regeneración en la vida adulta por sus capacidades intrínsecas de reparación. A diferencia de otros tejidos del cuerpo humano, que sanan por la formación de un tejido conectivo cicatrizal de consistencia fibrosa, los huesos recuperan las propiedades anteriores a la producción de la fractura en su mayor parte. Esta característica se aplica en la continua remodelación del esqueleto humano o la cascada de curación de los traumas óseos.^(3,5)

Los cuatro componentes presentes en el sitio de la lesión (la corteza del hueso, el periostio, la médula ósea y los tejidos blandos externos) contribuyen

al proceso de restablecimiento. La medida en que cada componente se involucra depende de las condiciones del tejido lastimado (nivel de factores de crecimiento, hormonas, nutrientes, pH, tensión de oxígeno, entorno eléctrico y estabilidad mecánica de la fractura).⁽⁶⁾

El consenso y la comprensión actuales acerca de la curación de fracturas implica un gran número de factores a nivel molecular junto con principios fisiológicos y biomecánicos. La interacción coordinada de estos elementos crea complejas vías de cicatrización del hueso. Cualquier déficit expresado durante el ciclo de curación altera la secuencia fisiológica de la recuperación y predispone a la aparición de complicaciones. Las intervenciones oportunas y encaminadas a revertir estas condiciones garantizan el progreso hacia la unión, y aumentan la eficacia de los tratamientos traumatológicos y ortopédicos. Para alcanzar esta meta el esfuerzo científico se ha centrado en determinar la base molecular del proceso fisiopatológico y biomecánico de la reparación de fracturas óseas.^(7,8,9,10)

La reparación de fracturas implica la regeneración espontánea de tejidos, incluidos los vasos sanguíneos y los huesos, para restaurar el trauma con la adecuada estabilidad mecánica. El proceso de curación ósea indirecta se describe en cuatro etapas: inflamación, callo blando, callo duro y remodelación (tabla). La cicatrización exitosa está fuertemente influenciada por el entorno mecánico.⁽⁵⁾

Tabla - 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 <i>Alpha</i> . Reclutamiento y proliferación de macrófagos y neutrófilos. Hematoma fracturario evoluciona a tejido de granulación. Los osteoblastos remueven los fragmentos óseos necróticos de los extremos.
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. Osificación intramembranosa se inicia mayormente en periostio.
Callo duro	3-4 semanas	Osificación endocondral en el callo blando sin "Gap" fracturario. Estimulantes moleculares con calcificación incluida, liberación de BMPs por condrocitos y células del endotelio vascular (pericitos).

Remodelación	más de 2 años	Erosión de la superficie y remodelado de las osteonas para convertir hueso compacto del callos en hueso lamelar. Los osteoclastos son críticos, mediados por factores como MSCF y RANKL.
--------------	---------------	--

Leyenda: IL: interleukina; TNF: factor de necrosis tumoral; MSC: células madre mesenquimales; BMP: proteína morfogenética ósea; MSCF: factor monocito estimulante de colonia; RANKL: factor receptor activador nuclear Kappa-B ligando.

Las etapas de curación de las fracturas reiteran la secuencia de las etapas de formación hueso endocondral embrionario. Dos tipos histológicos básicos de formación ósea se describen en los procesos de consolidación; la curación primaria resulta rara y se refiere a un intento directo de las células de la cortical del hueso para restablecer la continuidad interrumpida. Eso requiere un contacto absoluto de los fragmentos y una estabilidad con mínimas deformaciones interfragmentarias. La curación secundaria se produce en la gran mayoría de las lesiones óseas, mediante la osificación intramembranosa y endocondral, y conduce a la formación de callos periósticos. En este proceso se activan células osteoprogenitoras, comprometidas del periostio, y mesenquimales multipotentes indiferenciadas. El callo constituye una reacción fisiológica al movimiento interfragmentario que requiere adecuada vitalidad celular y flujo sanguíneo.^(11,12)

En esta cascada de eventos se identifican requisitos previos desde el punto de vista biológico; algunos locales y otros factores reguladores sistémicos, como citocinas y la matriz osteoconductora extracelular que interactúan con varios tipos de células. Una población celular suficiente y con elevada vitalidad se considera un elemento obligatorio para que un hueso fracturado se repare sin obstáculos. Las células mesenquimales multipotentes se reclutan en el sitio del trauma o se transfieren allí a través de la circulación sanguínea, que se incrementa en los estadios iniciales a consecuencia del proceso inflamatorio y para contrarrestar al daño ocurrido. A nivel de la médula ósea la respuesta a una fractura incluye una temprana reorganización de las células con áreas de alta y baja densidad celular. En las áreas de alta densidad celular ocurre la transformación de las células multipotentes y se produce el fenotipo osteoblástico, productor de tejido óseo.⁽¹³⁾

El hematoma de la fractura constituye una fuente de moléculas de señalización (interleucinas/IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral- α /TNF- α , factor de crecimiento de fibroblastos/FGF, factor de crecimiento similar a la insulina factor/IGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas/PDGF, factor de crecimiento endotelial vascular/VEGF, y el factor de crecimiento

transformante β /TGF β) que pueden inducir una cascada de eventos celulares para la curación. Estos factores se secretan no solo por células endoteliales, plaquetas, macrófagos, monocitos, sino también por células madre mesenquimales, los condrocitos, los osteocitos y los propios osteoblastos. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2 y BMP-7) representan miembros de la superfamilia TGF β , estudiados extensamente, incluso han pasado del nivel experimental a la práctica clínica y se han establecido como opciones de tratamiento para mejorar la cicatrización biológica en la consolidación de fracturas o pseudoartrosis.^(14,15)

La matriz extracelular, otro elemento de la curación de fracturas, proporciona el andamiaje natural para las interacciones celulares. Varios materiales osteoconductores, solos o enriquecidos con factores osteogénicos y osteoinductivos, se emplean en la práctica clínica. Biomateriales porosos, como aloinjertos o xenoinjertos de hueso trabecular, matriz ósea desmineralizada (DBM), colágeno, hidroxapatita poliláctica o el ácido poliglicólico, los vidrios bioactivos y las cerámicas a base de calcio, se han utilizado para rellenar lugares con vacío óseo. También se han combinado con factores de crecimiento osteoactivos en un intento de potenciar el efecto osteogénico.⁽¹⁴⁾

Estos tres prerequisites biológicos para la curación de las fracturas han ganado la mayoría de la atención científica. Un complejo de forma triangular de interacciones entre las potentes poblaciones de células osteogénicas, el estímulo osteoinductivo y los andamios de matriz osteoconductora se analiza para su uso como injerto cuando se requiera.⁽¹⁵⁾

Un cuarto elemento es la estabilidad mecánica, crucial para la cicatrización ósea y la formación del callo, que une los extremos de las fracturas y transmite cargas a través de la línea de la lesión. La maduración progresiva del callo de fractura de tejido fibroso a hueso lamelar depende de la estabilidad mecánica. La aplicación de sistemas estabilizadores de fijación interna o externa están diseñados para mejorar la fijación y, con ello, la curación.⁽¹⁶⁾

Estabilidad mecánica y regeneración ósea

La estabilidad, en un entorno clínico, se define como el grado de desplazamiento de las superficies del trauma, dependientes de la carga que actúa sobre ellos. Una fractura produce daño en el hueso y los tejidos blandos

circundantes, además de ocasionar la desfragmentación ósea y la posible impactación del hueso esponjoso. También interrumpe la circulación, lo cual provoca la muerte celular y perturba la transmisión de carga a través del hueso afectado.⁽¹⁷⁾

La estabilidad biomecánica se considera crucial durante la curación y las intervenciones quirúrgicas, como la fijación interna o externa. La teoría de la tensión de Perren, precedida por un importante trabajo sobre las propiedades mecánicas y piezoeléctricas del hueso, explica cómo los factores mecánicos influyen en la consolidación de las fracturas. La deformación de un material es una medida relativa (como el tejido de granulación dentro de un espacio) cuando se aplica una fuerza determinada y refleja el comportamiento de los tejidos en el entorno mecánico local. Los estudios experimentales demuestran que una estabilidad mecánica adecuada (dentro de la tolerancia a la deformación definida por la teoría de la tensión de Perren) aumenta la diferenciación de las células madre mesenquimales en el hueso, lo que influye positivamente en la curación de la fractura.^(17,18)

El método de fijación seleccionado determinará el grado de estabilidad mecánica que se quiere lograr. Estos procedimientos han evolucionado desde la era de la reducción abierta y la fijación interna, como originalmente popularizó la AO, hasta el concepto contemporáneo de fijación biológica, más cercana a la ley de Wolff, la cual describe la interacción del hueso con las tensiones aplicadas y la capacidad de alterar sus propiedades mecánicas, según influyan esas tensiones en ellos.

La aplicación de esta ley a la práctica clínica en el establecimiento de la consolidación y la interacción entre parámetros como la rigidez del implante, la estabilidad de fractura relativa o absoluta, el espacio entre fragmentos fracturarios, y el tamaño y la tensión interfragmentaria constituyen esfuerzos para calcular los fenómenos complejos de la reparación de lesiones óseas. La estabilidad relativa, el respeto de la envoltura de tejidos blandos y la vascularización alrededor del sitio del trauma se consideran aspectos esenciales en el proceso de reparación. La investigación científica ha cuantificado la esencia de la estabilidad relativa. Férulas, yesos cerrados, clavos intramedulares, fijadores externos y placas de bloqueo, después de la reducción cerrada, estabilizan el sitio de la fractura, minimizan el tamaño del espacio interfragmentario y mantienen la tensión interfragmentaria por debajo del 10 %.^(1,17)

Cuando los fragmentos fracturarios son estables, pero no se encuentran inmovilizados correctamente, se observa desplazamiento fisiológico, que resulta en una estabilidad relativa. Esto trae consigo la curación indirecta del hueso a través de la formación de callo. El enclavado intramedular (IM) y el puenteo con láminas se hallan entre las técnicas de fijación interna que ofrecen una estabilidad relativa. Una fijación rígida o una estabilidad absoluta depende de la ausencia de desplazamiento, lo cual se consigue a través de la compresión interfragmentaria en el sitio de la fractura. Si las condiciones de estabilidad absoluta reducen la tensión interfragmentaria a menos del 2 %, darán como resultado una curación ósea primaria o directa.⁽¹⁸⁾

Durante la consolidación ósea indirecta, la formación del callo requiere un rango óptimo de tensión, aproximadamente entre el 2-10 %, entre un mínimo requerido para la inducción del callo y un máximo necesario para el puente óseo. La tensión excesiva, debido a configuraciones de fractura inestables, diferencia los fibroblastos de los cartílagos de las células madre mesenquimales e inhibe la cicatrización ósea. Además, un ambiente de alta tensión, superior a la tolerancia de la deformación del tejido óseo, impide la fase de callo duro de la curación indirecta del hueso.⁽¹⁹⁾

El concepto Diamante

En las últimas décadas ha surgido otro concepto para describir los procesos fisiológicos y biomecánicos de la curación de fracturas. El concepto Diamante se introdujo por Berton Rahn, también de la Fundación AO, y describe los cuatro pilares de la restauración ósea. Dentro de este marco conceptual, la estabilidad de la fractura desempeña un papel fundamental. Los otros pilares, mencionados anteriormente, son factores de crecimiento (proteínas morfogenéticas óseas), andamios (biomateriales porosos como aloinjerto de hueso trabecular, colágeno o hidroxiapatita) y células madre mesenquimales. Los injertos óseos autógenos, por ejemplo, abordan simultáneamente estos tres últimos pilares al proporcionar factores de crecimiento, un andamiaje y células madre. El estado fisiológico del huésped (comorbilidades) y la vascularización adecuada del hueso fracturado también resultan vitales en la curación. Actualmente, este concepto enfoca la interacción de procesos que pueden retardar la consolidación o incluso la no-uniión.^(20,21)

El concepto Diamante constituye un marco conceptual para optimizar la reparación ósea, por ello da igual importancia a la estabilidad mecánica y al entorno biológico. Un déficit en el ambiente biológico o el mecánico, la desestimación de las comorbilidades del huésped y la falta de vascularización pueden alterar la respuesta del paciente (falta de unión) en su restablecimiento. En general, este concepto se refiere a la disponibilidad de mediadores osteoinductivos, células osteogénicas, una matriz osteoconductora (andamio), un entorno mecánico óptimo, vascularidad adecuada y tratamiento de cualquier comorbilidad existente del huésped (fig. 1).⁽²⁰⁾

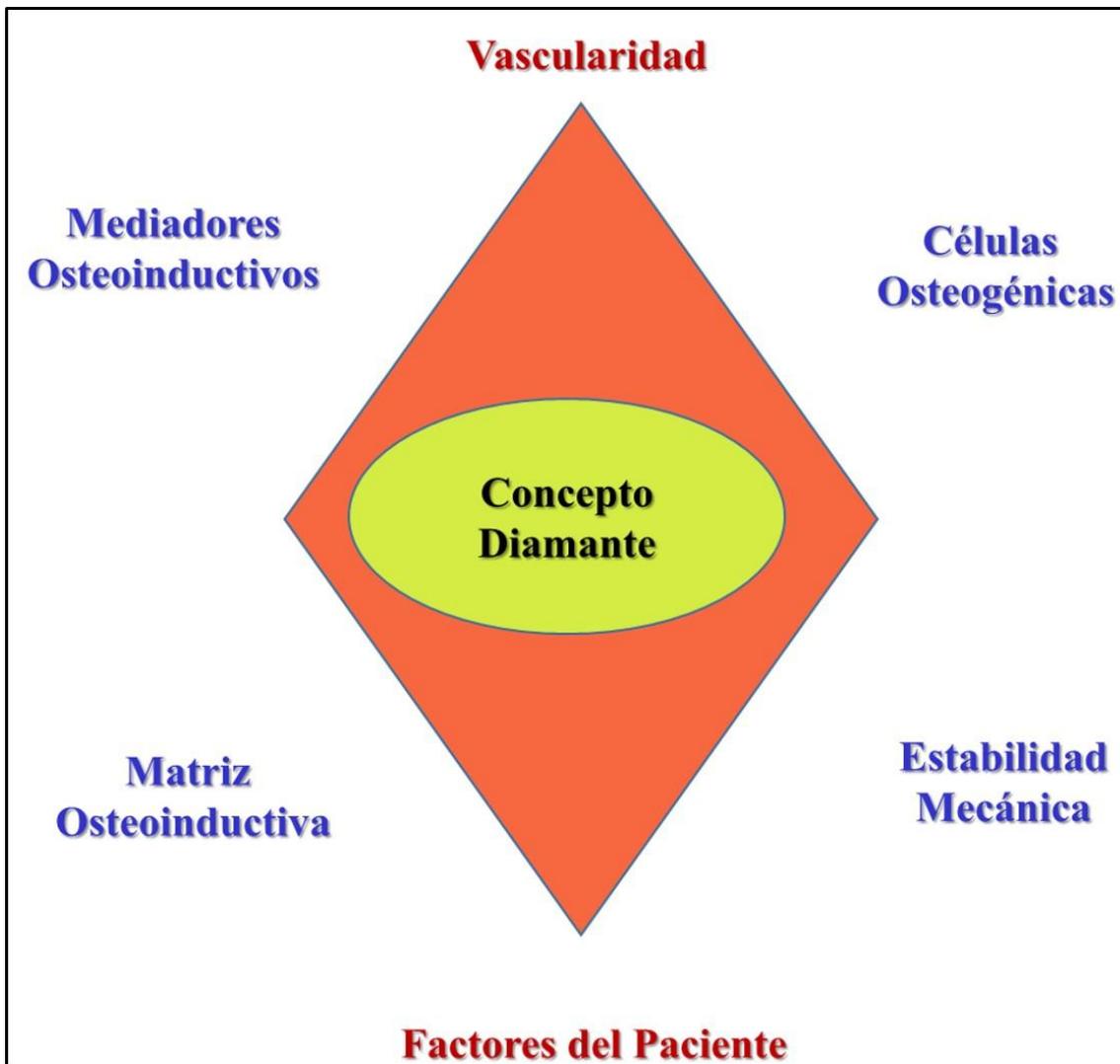


Fig. 1 - Modelo Diamante de interacciones para la curación de fracturas óseas.

Mediadores osteoinductivos

El sangrado inicial, consecutivo a la fractura, inicia la coagulación y desarrolla un hematoma con plaquetas y macrófagos que liberan citoquinas (moléculas de señalización celular) de diferentes tipos; esto estimula una cascada de eventos para iniciar la curación. A este proceso se incluyen interleucinas 1, 6, 8, 10 y 12, factor de necrosis tumoral- α (TNF α), proteína C activada (APC), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), receptor activador del factor nuclear ligando Kappa B (RANKL) y osteoprogenina (OPG). Metaloproteinasas y factores angiogénicos, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), también desempeñan un papel importante en el proceso general de reparación ósea. Los mediadores más importantes actúan directamente sobre las células progenitoras para someterse al proceso de mitogénesis y diferenciación osteoblástica, incorporan factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y proteínas del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) con proteína morfogénica ósea (BMP)-2, 4, 6 y 7 (fig. 2).^(20,21)

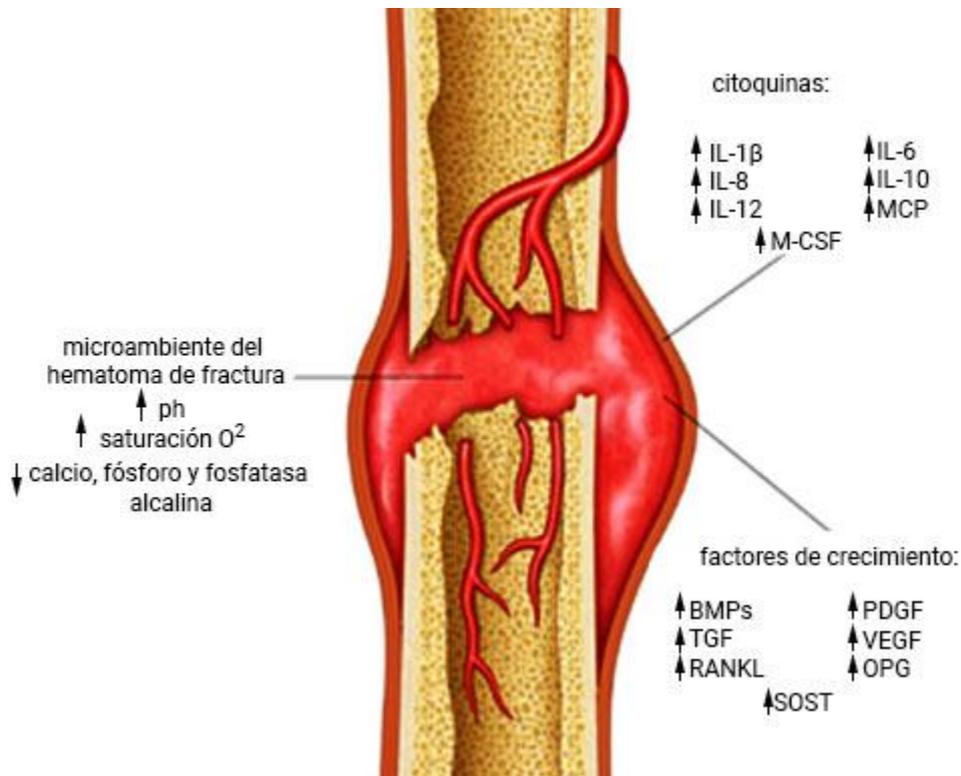
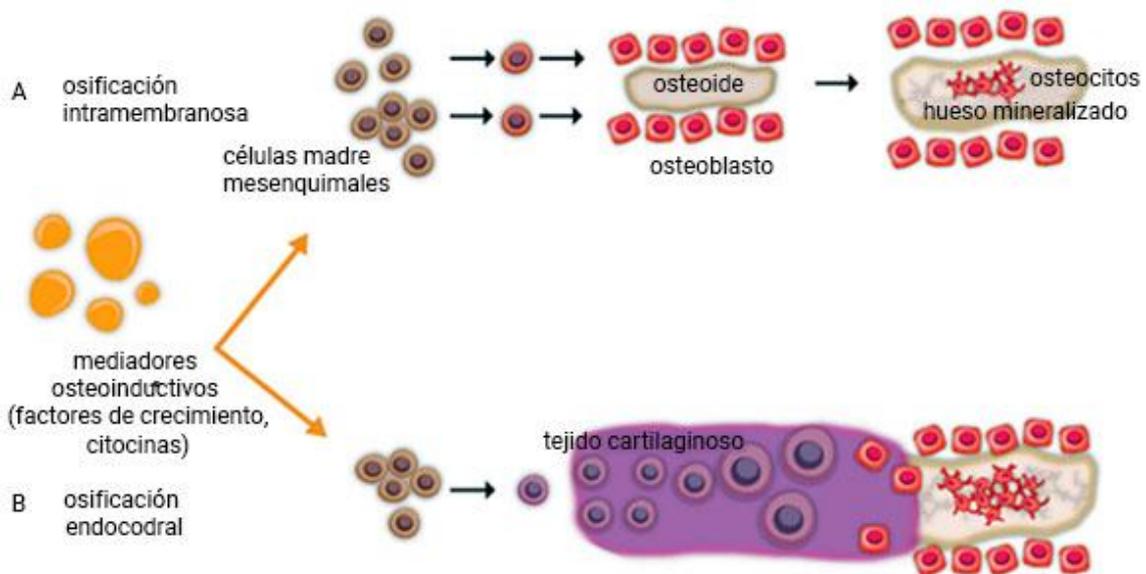


Fig. 2 - Composición del hematoma de la fractura.

Leyenda: IL: interluquina; SOST: esclerostin.

Las células osteogénicas comprenden las células osteoprogenitoras, las células madre multipotentes y las células progenitoras endoteliales (pericitos). Se movilizan de acuerdo con el entorno del hematoma local por la fractura. La liberación de citocinas conduce a una fase inflamatoria, caracterizada por un aumento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, seguido por quimiotaxis con activación de la cascada del complemento. Los osteoclastos y los fibroblastos inician la conversión del hematoma en tejido de granulación, y depositan una malla de fibrina que, invadida por una nueva red capilar, permite mayor migración de células madre. A esto sigue la proliferación y la diferenciación de células madre, que conduce a la formación de callos duros y blandos simultáneos; proceso altamente influenciado por el microambiente mecánico y la biología de la fractura. Mayor tensión de oxígeno en las superficies periósticas distales al sitio de la fractura, junto con otros factores, fomenta la diferenciación preferencial de células madre en osteoblastos. En la zona periférica (cortical), la osteocalcina estimula los osteoblastos del periostio para producir colágeno tipo 1, lo cual provoca la osificación intramembranosa (callo duro). En las zonas centrales (medulares), las células madre se convierten en condrocitos que inicialmente depositan colágeno tipo 2 (callo blando), conocido como osificación endocondral; en la tercera semana aumenta la osteocalcina, y se induce la calcificación y la formación de callos duros (fig. 3).⁽²⁰⁾



Nota: a. Osificación intramembranosa: Los mediadores osteoinductivos diferencian las células madre osteogénicas en osteoblastos; estos depositan osteoide (rico en colágeno-1) que se mineraliza para formar un centro de osificación y extender la mineralización. Los osteocitos de diferenciación terminal quedan sepultados en la matriz ósea. b. Osificación endocondral: Los mediadores osteoinductivos distinguen las células madre osteogénicas en condrocitos, y se secreta una matriz de cartílago para la formación de hueso endocondral. Luego, los condrocitos experimentan una diferenciación hipertrófica y mineralizan la matriz circundante. Eventualmente, ocurre la apoptosis que resulta en una invasión vascular. Los vasos sanguíneos invasores transportan osteoblastos y forman hueso en la base del cartílago.

Fig. 3 - Diagrama del proceso de osificación.

La mineralización del callo de fractura en una matriz de tipo osteoide y fibrillas de colágeno tipo 1 forma puentes en el sitio de la fractura y tejido óseo de manera desordenada. Las proteínas morfogénicas óseas guían este proceso al inducir la osteogénesis en células madre mesenquimales y la maduración del hueso lamelar; además de coordinar la actividad osteoclástica. Las moléculas inhibitoras y fibrinolíticas también resultan importantes para regular la evolución de la fractura: se ha demostrado que sin ellas la cicatrización ósea se retrasa. Continúa un período de remodelación por unidades multicelulares óseas (BMU) en fases de activación, reabsorción, inversión y formación, que requieren al menos seis meses para completarse. El tejido óseo en desorden, comparativamente débil, se convierte en un hueso lamelar más fuerte y organizado, según los principios de la ley de Wolf, la cual plantea que el patrón trabecular del hueso corresponde a los esfuerzos mecánicos impuestos.⁽²²⁾

Matriz osteoconductora extracelular (andamio)

Una matriz extracelular osteoconductora, que actúa como andamio, y promueve la migración y la adhesión de células osteoinductoras y osteogénicas al sitio de la fractura, es esencial para el restablecimiento del paciente. La buena aposición ósea, el hueso necrótico en el sitio de la fractura, contribuye a este propósito. Si no hay suficiente andamiaje natural, el autoinjerto o aloinjerto de matriz ósea desmineralizada (DBM) puede utilizarse para la no unión, gracias a su capacidad osteoinductiva inherente por los factores de crecimiento retenidos, incluido BMP.⁽²³⁾

La evidencia sugiere que las células sienten el ambiente mecánico circundante, a través de señales electroquímicas generadas por el cambio de fluido dentro de canalículos (osteocitos); igualmente, otros tipos de células tienen mecanorreceptores de la membrana celular, y conexiones directas entre

su núcleo y el citoesqueleto local, influenciados por el entorno químico y las moléculas de señalización celular. Con fundamento en estudios de células en cultivo, se ha demostrado que el ambiente mecánico y fisiológico impacta significativamente en la diferenciación del linaje de células madre mesenquimales multipotentes. Ante factores de crecimiento apropiados, la tensión alienta fibroblastos, el cizallamiento activa los condroblastos y una combinación de compresión/distracción estimula los osteoblastos; lo cual refleja el entorno mecánico donde las células se desarrollan.⁽²⁴⁾

La deformación, definida como la extensión por unidad de longitud con relación a la fuerza aplicada, expresa la carga y el micromovimiento en el sitio de la fractura. Se considera importante para iniciar la cicatrización, como lo describió Perren. El micromovimiento axial parece estimular la curación de fracturas en las primeras etapas; a las ocho semanas esta relación se invierte, al extenderse la rigidez de los callos y disminuir el movimiento. Las tasas de deformación bajas promueven la osificación intramembranosa, pero si se aumenta la velocidad de deformación hay más probabilidades de osificación endocondral. Cuando se incrementa la tensión, aumenta la diferenciación que retrasa la no unión. Para que ocurra la osificación, la brecha de la fractura debe reducirse a un nivel apropiado, impactado a su vez por la rigidez de los tejidos que la rodean, lo ideal sería menos de 2 mm y menos de 6 mm, por encima de los cuales se forma un callo pequeño.⁽²⁵⁾

Vascularidad y factores del huésped

Si el suministro vascular o el hematoma de fractura se comprometen, existe un mayor riesgo de falta de unión, debido a la insuficiencia de células osteoinductivas y osteogénicas en el sitio de la fractura para iniciar la osteogénesis, remodelación y curación. Esto aumenta en fracturas abiertas y de alta energía, o en reparaciones quirúrgicas primarias en las que la biología de la fractura, el periostio y el tejido blando no se respetan. El periostio, además de proporcionar un suministro de sangre esencial, tiene potencial regenerativo. Del mismo modo, si se modifica la fisiología sistémica del paciente o existen muchas comorbilidades, se afectará el potencial de curación.⁽²⁶⁾

Conclusiones

Los conocimientos actuales consideran el proceso de la consolidación ósea un fenómeno complejo. La vascularización y los factores individuales constituyen la base de otros determinantes como las células osteoprogenitoras, los mediadores osteoinductivos, la matriz osteoconductiva y la estabilidad mecánica; elementos establecidos por el concepto Diamante.

Referencias bibliográficas

1. Buckley RE, Moran CG, Apivatthakakul T. Moran. AO Principles of Fracture Management. Switzerland: AO Foundation, Thieme; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/b-0038-160811>
2. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras Ch, Morgenstern 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>
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.* A unified 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. 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>
7. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury*. 2007;38(supl 4):S3-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(08)70003-2)

8. Giannoudis PV, Einhorn TA, Schmidmaier G, Marsh D. The diamond concept: open questions. *Injury* 2008;39(supl 2):S5-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(08\)70010-x](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(08)70010-x)
9. Giannoudis PV. Fracture healing and bone regeneration: autologous bone grafting or BMPs? *Injury*. 2009;40(12):1243-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.10.004>
10. Giannoudis PV, Einhorn TA. Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine. *Injury*. 2009;40(supl 3):S1-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(09\)00642-1](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(09)00642-1)
11. 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>
12. 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>
13. Boer FC den, 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>
14. Giannoudis PV, Kontakis G. Treatment of long bone aseptic non-unions: monotherapy or polytherapy? *Injury*. 2009;40:1021-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.07.064>
15. Giannoudis PV, Goff T, Roshdy TI. Does mobilisation and transmigration of mesenchymal stem cells occur after trauma? *Injury Int J Care Injur*. 2010;41(11):1099-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.09.010>
16. Calori GM, Giannoudis PV. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: The role of the biological chamber. *Injury*. 2011;42(11):1191-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.04.016>
17. 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: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00678>

18. Bastard C, Dubory A, Flouzat Lachaniette CH, Boutroux P. Tratamiento quirúrgico de la pseudoartrosis diafisaria aseptica. EMC. 2021;13(4):1-17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2211-033X\(21\)45766-X](https://doi.org/10.1016/S2211-033X(21)45766-X)
19. 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>
20. Andrzejowski P, Giannoudis PV. The 'diamond concept' for long bone non-union management. J Orthop Traumatol. 2019;20(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0528-0>
21. 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>
22. 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>
23. Mittal KK, Gupta H, Kaushik N. Reunion o postnail 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>
24. Hodgson H, Giannoudis PV, Howard A. Fracture non-union; what are the current perceived challenges among clinicians? Injury. 2022;53(12):3865-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.10.029>
25. Walters G, Pountos I, Giannoudis PV. The cytokines and micro-environment of fracture haematoma: current evidence. J Tissue Eng Regener Med. 2018;12(3):e1662-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2593>
26. 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: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4129-y>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.