

## La estabilidad biomecánica en el tratamiento de fracturas y su relación con infecciones

Biomechanical stability in fracture treatment and its relationship with infections

Horacio Inocencio Tabares Neyra<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6599-4948>

Horacio Tabares Sáez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0204-7414>

Jesús Humberto Ramírez Espinoza<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8076-446X>

Roberto Morales Seife<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6316-1846>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Ortopédico Docente "Fructuoso Rodríguez". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [horacio\\_tabares@hotmail.com](mailto:horacio_tabares@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La estabilidad biomecánica del sitio de fractura constituye un factor vital para la curación ósea, pues contribuye a la formación del callo que une los extremos de la fractura y permite que las cargas se transmitan a través de ella. La infección asociada a estos traumas se considera una complicación musculoesquelética en la cirugía traumatológica ortopédica.

**Objetivo:** Revisar los avances científicos relacionados con la estabilidad biomecánica en la consolidación de las fracturas y su relación con las infecciones.

**Métodos:** Se hizo una revisión retrospectiva sobre los avances científicos relacionados con la estabilidad biomecánica en la consolidación de las fracturas y su relación con la infección. Se enfatizó en los factores que intervienen en dicho proceso.

**Desarrollo:** Los principios actuales en el tratamiento de fracturas reconocen dos formas de estabilidad biomecánica para obtener la consolidación: la estabilidad absoluta y la estabilidad relativa. Durante la curación ósea indirecta se requiere una tensión entre un mínimo requerido para la inducción del callo y un máximo necesario para la formación de puentes óseos. El desarrollo de una infección depende del nivel de salud del paciente (hospedero) y la cantidad de gérmenes en la herida quirúrgica. Las condiciones locales del área posquirúrgica (trasudado inflamatorio, hematoma, tejido necrótico remanente) pueden actuar como una “incubadora biológica” y favorecer la virulencia microbiana, lo cual desencadena la infección.

**Conclusiones:** La estabilidad biomecánica resulta fundamental en la curación de las fracturas. Al tomar las decisiones quirúrgicas deben respetarse los principios para la osteosíntesis y las características de la fractura a tratar. La existencia de un círculo vicioso entre inestabilidad e infección se refleja en la evolución del trauma tisular, la inflamación local, la neovascularidad interrumpida y la osteólisis; por tanto, la estabilidad puede prevenir y tratar la infección

**Palabras clave:** estabilidad biomecánica; estabilidad absoluta; estabilidad relativa; infección.

## ABSTRACT

**Introduction:** Biomechanical stability of the fracture site is a vital factor for bone healing, as it allows the formation of the callus that joins the ends of the fracture and allows loads to be transmitted through it. Infection associated with these traumas is considered a musculoskeletal complication in orthopedic trauma surgery.

**Objective:** To review the scientific advances related to biomechanical stability in fracture consolidation and its relationship with infections.

**Methods:** A retrospective review was made of the scientific advances related to biomechanical stability in fracture consolidation and its relationship with infection. Emphasis was placed on the factors that intervene in this process.

**Development:** Current principles in fracture treatment recognize two forms of biomechanical stability to obtain consolidation: absolute stability and relative stability. During indirect bone healing, tension is required between a minimum required for callus induction and a maximum necessary for bone bridge formation. The development of an infection depends on the health status of the patient (host) and the amount of germs in the surgical wound. Local conditions of the postoperative area (inflammatory transudate, hematoma, remaining necrotic tissue) can act as biological incubator and favor microbial virulence, which triggers infection.

**Conclusions:** Biomechanical stability is essential for fracture healing. The principles of osteosynthesis and the characteristics of the fracture to be treated must be respected when making surgical decisions. The existence of vicious circle between instability and infection is reflected in the evolution of tissue trauma, local inflammation, interrupted neovascularity and osteolysis; therefore, stability can prevent and treat infection.

**Keywords:** biomechanical stability; absolute stability; relative stability; infection.

Recibido: 05/02/2024

Aceptado: 20/02/2024

## Introducción

La estabilidad biomecánica en el sitio de la fractura representa un factor vital para la curación ósea.<sup>(1,2)</sup> El grado de estabilidad que se debe lograr en esa área se relaciona significativamente con el trazo de la fractura y el método de fijación seleccionado. La curación de una fractura reitera las etapas secuenciales de la formación de hueso endocondral embrionario. Se describen dos tipos histológicos básicos de curación ósea: la curación primaria se

refiere a un intento directo de las células del hueso cortical por restablecer la continuidad interrumpida, pero no es muy frecuente. Requiere un contacto absoluto de los fragmentos, una estabilidad biomecánica absoluta y la minimización casi completa de las tensiones interfragmentarias.<sup>(3)</sup>

En cambio, la curación ósea secundaria ocurre en la gran mayoría de las lesiones óseas, implica osificación intramembranosa y endocondral, y conduce a la formación de callo. Se activan las células osteoprogenitoras, comprometidas del periostio, y las células madre mesenquimales multipotentes indiferenciadas. El callo constituye una reacción fisiológica al movimiento interfragmentario y requiere de la vitalidad celular residual y un flujo sanguíneo adecuado.<sup>(3)</sup>

La estabilidad biomecánica se considera un factor crucial para la curación ósea, y la formación de un callo que una los extremos de la fractura y transmita las cargas a través de la línea de fractura. De esta estabilidad depende la maduración progresiva del callo de fractura desde tejido fibroso hasta hueso laminar. Las intervenciones quirúrgicas, como la aplicación de sistemas de estabilización interna o externa, contribuyen a la estabilidad de la fijación y, en consecuencia, mejoran la curación. Los métodos de fijación de fracturas han evolucionado desde la reducción abierta y la fijación interna (ORIF) hasta el concepto contemporáneo de fijación biológica.<sup>(4,5,6)</sup>

La ley de Wolff describe la interacción ósea con las tensiones aplicadas que alteran, según su magnitud, las propiedades mecánicas del hueso.<sup>(7)</sup> La aplicación de esta ley al entorno clínico, junto con parámetros como la rigidez del implante, la estabilidad relativa o absoluta de la fractura, el tamaño o "GAP" del espacio del trauma y la tensión interfragmentaria, resultan esfuerzos para expresar y calcular los complejos fenómenos de la reparación ósea.<sup>(8)</sup>

La consolidación del hueso se consigue gracias a una estabilidad absoluta o relativa, y el respeto de la envoltura de tejido blando y la vascularización alrededor del sitio de la fractura. La investigación científica ha cuantificado la esencia de la estabilidad relativa. Férulas, yesos, clavos intramedulares, fijadores externos y placas de bloqueo, después de una reducción abierta o mayoritariamente cerrada, estabilizan el sitio de la fractura, minimizan el tamaño del espacio interfragmentario y mantienen su tensión interfragmentaria por debajo del 10 %.<sup>(9,10)</sup>

A pesar de los avances en el cuidado y la rehabilitación de las fracturas, el uso de cualquier tipo de fijación puede complicarse con una infección. Este riesgo depende del grado de afección de los tejidos blandos y puede llegar al 30 % en el caso de las lesiones abiertas tipo III de Gustilo-Anderson.<sup>(11,12)</sup> La infección asociada a los traumas resulta una de las complicaciones musculoesqueléticas más desafiantes en la cirugía traumatológica ortopédica.<sup>(13,14)</sup> Puede provocar una pérdida funcional permanente e incluso, la amputación.<sup>(15)</sup>

En el ámbito clínico de la fijación de fracturas con injertos óseos, no se ha estudiado adecuadamente la estabilidad biomecánica para una curación óptima. El consenso general indica que se debe alcanzar un período de blindaje de carga para proteger el injerto en su fase inicial de incorporación.<sup>(16,17)</sup>

La estabilidad biomecánica en el microambiente de los injertos, armazones o portadores de injertos implantados también es esencial y a veces se pasa por alto. Estas propiedades varían mucho entre los distintos biomateriales, y dependen de su macro- y microarquitectura, así como de su porosidad.<sup>(18,19)</sup>

Los parámetros a tener en cuenta para las indicaciones de los diferentes armazones y biomateriales son la calidad, la densidad del lecho óseo huésped y las demandas biomecánicas locales del sitio de la fractura (extremidad que soporta peso o no). Además, la biomecánica del injerto óseo evoluciona paralelamente al progreso de su incorporación y a la remodelación del callo. Todas estas cuestiones forman la base de la investigación para mejorar las propiedades mecánicas de los biomateriales disponibles y garantizar una construcción mecánicamente confiable durante la curación de la fractura. Los andamios de polímeros 3D con tamaños de poro entre 150 y 500  $\mu\text{m}$  han mostrado resultados óptimos relacionados con sus propiedades biomecánicas.<sup>(20,21)</sup>

Las técnicas operativas o no operativas de estabilización, los implantes y dispositivos de fijación, y las propiedades mecánicas de cualquier material de injerto interactúan y afectan el proceso de reparación de fracturas. El entorno mecánico donde incide el material de injerto tiene la misma importancia que las propiedades biológicas del propio injerto, ya sea el autoinjerto o el injerto sintético.<sup>(20,21)</sup>

En consecuencia, el propósito de este trabajo fue revisar los avances científicos relacionados con la estabilidad biomecánica en la consolidación de las fracturas y su relación con las infecciones.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva de los avances científicos más recientes sobre el papel de la estabilidad biomecánica en la consolidación de las fracturas, y la relación de dicha estabilidad con la infección. Se enfatizó en los factores que intervienen en este proceso. Se consideraron las publicaciones en 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). También se tuvieron en cuenta libros de relevancia y la experiencias de los autores. El presente trabajo se basó en la evolución del conocimiento sobre la estabilidad biomecánica y la consolidación del hueso; se organizaron los factores fundamentales que inciden en este proceso y se reconoció su influencia en la infección.

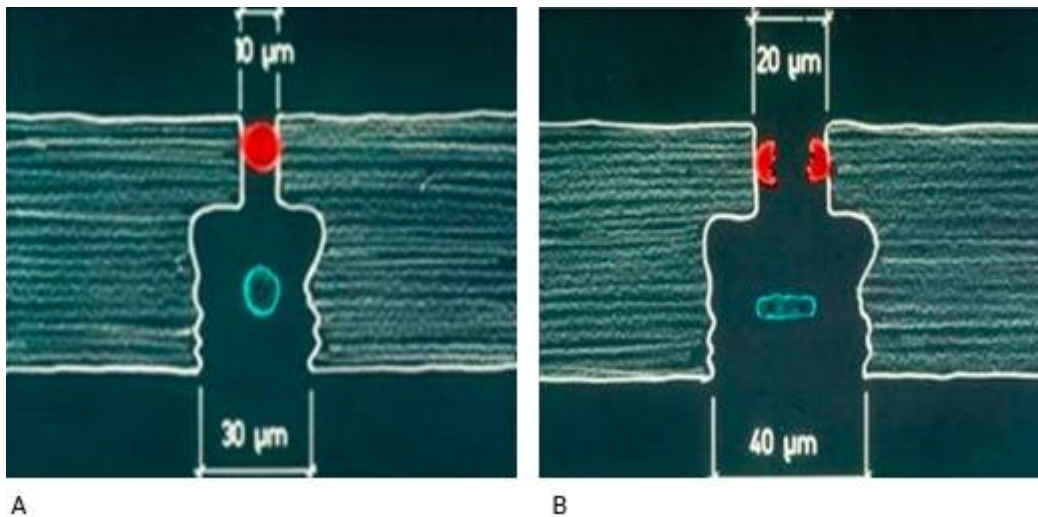
## Desarrollo

La estabilidad en un entorno clínico se define como el grado de desplazamiento de las superficies de fractura dependiente de la carga.<sup>(8)</sup> De manera práctica, la estabilidad constituye la capacidad de la fractura para resistir cargas fisiológicas. Cuando se produce una fractura, se produce daño en el hueso y los tejidos blandos circundantes, con formación de un espacio que separa o desplaza los fragmentos óseos, y la posible impactación del hueso esponjoso. Este tipo de trauma afecta la circulación, provoca muerte celular y altera la transmisión de carga a través del hueso afectado.<sup>(22)</sup>

La estabilidad biomecánica resulta crucial durante la curación de fracturas y las intervenciones quirúrgicas que, como la fijación interna o externa, están diseñadas para mejorar la estabilidad y, en consecuencia, la curación.<sup>(8)</sup> La forma en que los factores mecánicos influyen en la curación de las fracturas

se explica mejor mediante la teoría de la deformación de Perren, precedida por un importante trabajo sobre las propiedades mecánicas y piezoeléctricas del hueso.<sup>(11)</sup>

La deformación constituye una medida del cambio relativo de un material (como el tejido de granulación dentro de un espacio) cuando se aplica una fuerza determinada y refleja el comportamiento del tejido 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 deformación de Perren) (fig. 1) aumenta la diferenciación de las células madre mesenquimales en el hueso, lo que influye positivamente en la curación de las fracturas.<sup>(23,24)</sup>



**Fig. 1** - Teoría de las tensiones. A) una diastasis mínima no tolera el menor movimiento (estabilidad absoluta); B) diastasis mayores toleran mejores movimientos limitados (estabilidad relativa).<sup>(5)</sup>

Los principios al tratar fracturas constituyen el factor de mayor importancia, por ello se pretende reducir anatómicamente la fractura. Los avances recientes establecen que en las fracturas articulares se aplique la reducción anatómica, pero en las fracturas diafisarias solo se requiere restaurar la longitud, los ejes y la rotación para recuperar una función normal.

Los principios actuales reconocen dos formas de estabilidad para obtener la consolidación: la estabilidad absoluta y la estabilidad relativa. La primera se indica en las fracturas con trazo que involucra las superficies articulares y las

fracturas diafisarias con un trazo de fractura simple; mientras que la segunda se utiliza en las fracturas metafisarias y diafisarias con múltiples fragmentos.

La fijación con estabilidad absoluta provee un medio mecánicamente neutro (ausencia de movimiento), pero reduce el estímulo mecánico del movimiento controlado para la reparación con formación del callo óseo. La fijación con relativa estabilidad ayuda a mantener la reducción y conservar el estímulo mecánico para la curación con formación de callo (pero el movimiento debe mantenerse dentro de un rango permisible).

Cuando los fragmentos de fractura se hallan estables, pero no están rígidamente inmovilizados (cuando se ferulizan, por ejemplo), se puede observar un desplazamiento fisiológico, que favorece una estabilidad relativa.<sup>(8,25)</sup> Esta produce la curación ósea indirecta mediante la formación de callo (consolidación secundaria).<sup>(24)</sup> Entre las técnicas de fijación interna que proporcionan una estabilidad relativa se incluyen el clavo intramedular y la placa en puente.<sup>(25)</sup>

Si se aplica compresión interfragmentaria al sitio de la fractura, no habrá desplazamiento y se puede alcanzar la fijación rígida o estabilidad absoluta.<sup>(8,25)</sup> Si las condiciones de estabilidad absoluta reducen la tensión interfragmentaria a menos del 2 %, <sup>(26)</sup> se garantiza la curación ósea directa o la consolidación primaria.

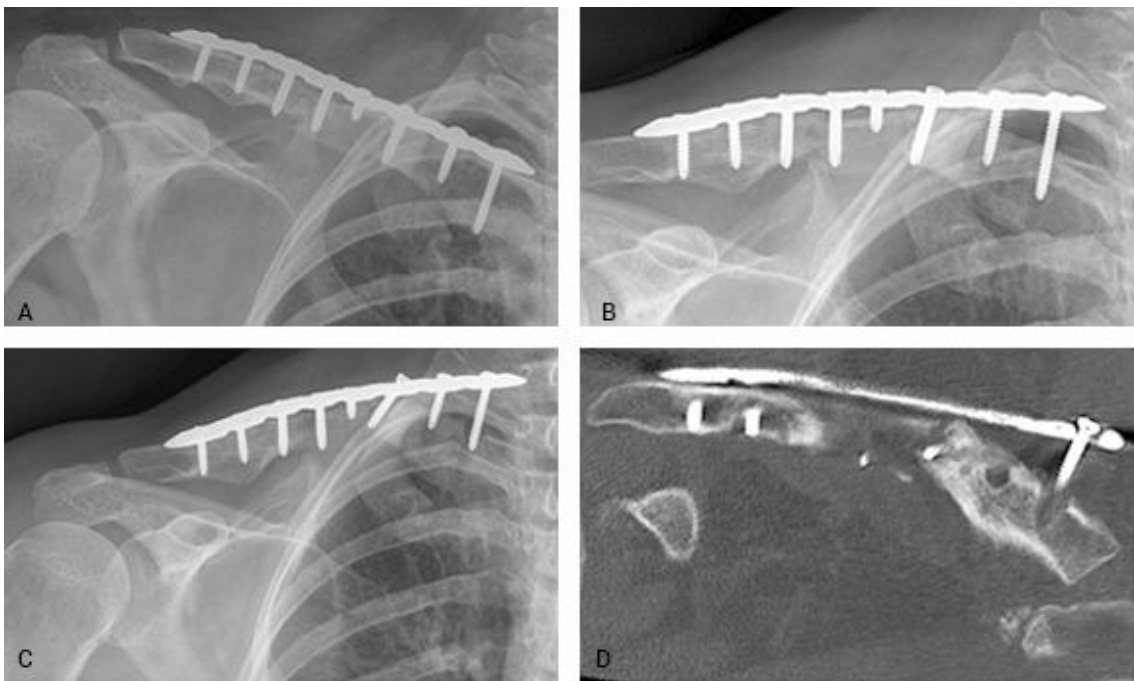
Durante la curación ósea indirecta, la formación de callo requiere un rango óptimo de tensión: un mínimo para la inducción del callo y un máximo para la formación de puentes óseos, aproximadamente del 2 al 10 %.<sup>(24)</sup> La tensión excesiva, tal vez por configuraciones de fractura inestables, conduce a la distinción en fibroblastos y condroblastos de las células mesenquimales, sin diferenciar en osteoblastos, lo que impide la curación ósea.<sup>(8,27)</sup> Además, un entorno de alta tensión, que exceda la tolerancia a la deformación del tejido óseo, inhibe la fase de callo duro de la curación indirecta del hueso.<sup>(8)</sup>

La estabilidad de la fractura es de suma importancia, no solo para lograr la consolidación, sino también para prevenir y tratar la infección.<sup>(28)</sup> Aunque los cuerpos extraños, como el implante, aumentan la probabilidad de desarrollar una infección, los expertos coinciden en que las ventajas de estabilizar la fractura superan este efecto.<sup>(29)</sup>

No se ha precisado por qué las fracturas estables resultan menos susceptibles a la infección. Posiblemente se deba a una mayor regeneración



ósea ante una estabilidad óptima (estabilidad absoluta o estabilidad relativa), o porque las fracturas inestables dañan más los tejidos circundantes, y ocasionan inflamación e inmunosupresión local. Además, los tejidos estables contribuyen a una vascularización más rápida y, por tanto, a una curación ósea activa. En modelos preclínicos, el fresado de las fracturas de la diáfisis de la tibia antes de la inserción del clavo intramedular (para la estabilidad) aumenta las tasas de infección.<sup>(30)</sup> Sin embargo, estos efectos nocivos de comprometer el suministro de sangre endóstica para lograr una mayor estabilidad no se han observado en ensayos clínicos. La infección en sí puede alterar cicatrización, formar secuestros, osteólisis y aflojar el implante (fig. 2).



**Fig. 2** - Secuencia de fractura de clavícula tratada mediante osteosíntesis con placa y tornillos. A) Radiografía inicial; B) Pérdida de fijación en el segmento proximal a los dos meses de la intervención quirúrgica; C) Pérdida de fijación y osteólisis alrededor de los tornillos a los cinco meses de la cirugía; D) Osteólisis, pérdida de fijación y desplazamiento de la fractura confirmados por TAC coronal.<sup>(11)</sup>

Una fractura infectada aumenta el riesgo de inestabilidad y la falta de consolidación.<sup>(31,32,33)</sup> Es difícil determinar si la asociación entre inestabilidad e infección refleja la causa o el efecto. Varios estudios preclínicos han demostrado la relación entre la estabilidad biomecánica y la infección (tabla).<sup>(11,34,35,36)</sup>

**Tabla - Estudios preclínicos sobre el papel de la bioestabilidad en las infecciones relacionadas con fractura**

Estudio	Muestra	Grupos comparativos	Conclusiones	Limitaciones
Rittman y Perren (1974)	Ovejas inoculadas con <i>S. Aureus</i>	1. Placas de compresión (estabilidad absoluta) 2. Placas flexibles (estabilidad relativa)	De 19 ovejas, 18 alcanzaron la consolidación. La estabilidad absoluta y la estabilidad relativa resultaron en consolidación directa e indirecta, respectivamente. No hubo diferencias en cuanto a la infección en los resultados.	Tiempo de inoculación una semana después de la cirugía.
Merritt y Dowd (1987)	Hamsters inoculados con <i>S. Aureus</i> y <i>P. Mirabilis</i>	1. No fijación (inestable) 2. Alambre Kischner (fijación inestable) 3. Osteotomía parcial con alambre de Kischner (estabilidad absoluta)	La relación de la infección con la fijación interna y la no fijación fue de 8/21 y se incrementó a 15/21 en <i>S. Aureus</i> , pero se redujo a 6/15 en <i>P. Mirabilis</i> .	Las heridas posquirúrgicas se mantuvieron abiertas (posible contaminación)
Friedrich y Klaue (1977)	Ratones inoculados con <i>S. Aureus</i>	1. Consolidación directa 2. Consolidación indirecta	La consolidación directa no presentó signos de infección; mientras que en la consolidación indirecta se observó un 44 % contaminación (21/47).	Los resultados no se relacionaron con el método de tratamiento. No se empleó la microbiología.
Worlock (1994)	Conejos inoculados con <i>S. Aureus</i>	1. Alambre Kischner (estabilidad relativa) 2. PCD (estabilidad absoluta)	La infección se redujo de 15/21 a 7/10 con PCD.	El tipo de implante resultó una variable confusa.
Sabaté (2017)	Ratones inoculados con <i>S. Aureus</i> y <i>S. Epidermitis</i>	1. Lámina rígida (estabilidad absoluta) 2. Lámina flexible (estabilidad relativa)	La infección disminuyó con lámina rígida (14/28 vs 6/28)	Los resultados no se reprodujeron en un segundo estudio

Nota: A los animales empleados se les realizó osteotomía previa.

Leyenda: PCD = Lámina de compresión dinámica.

Se desconoce si la inestabilidad predispone a la infección o la infección temprana produce osteólisis que luego conduce a la inestabilidad. Lo más probable es que ambas actúen simultáneamente, con un mecanismo de retroalimentación positiva que, si no se trata, conduce a una infección crónica y una pseudoartrosis.<sup>(11)</sup>

La inestabilidad biomecánica posquirúrgica produce movilidad entre los extremos de la fractura fuera de los límites permisibles (en estabilidad relativa); esto produce trauma e irritación continua de los tejidos blandos circundantes y desarrolla un proceso inflamatorio (salida de plasma del espacio endovascular al intersticial), la ruptura de pequeños vasos, la salida de sangre (hematoma) e inmunosupresión local; además, interrumpe la neoformación de vasos sanguíneos, la llegada de antibióticos sistémicos al área y los mecanismos de inmunidad del organismo. En consecuencia, se crea una “incubadora biológica” para los gérmenes de la herida quirúrgica, y se desencadena la infección que provoca lisis ósea alrededor del implante y los tornillos, lo cual reduce la estabilidad biomecánica. El proceso explicado puede ocasionar osteomielitis crónica, y sus efectos comprometen el miembro afectado e, incluso, la vida del paciente.

El desarrollo de una infección depende del nivel de salud del paciente (hospedero) y la virulencia y la cantidad de gérmenes en la herida quirúrgica. Cuando las condiciones locales del área posquirúrgica (trasudado inflamatorio, hematoma, tejido necrótico remanente, entre otros factores) actúan como una “incubadora biológica” y favorecen el incremento de patógenos, se rompe el equilibrio nivel de salud del paciente/virulencia-cantidad de gérmenes y se desencadena la infección.

## Conclusiones

La estabilidad biomecánica desempeña un papel fundamental en la curación de las fracturas, y en la toma de las decisiones quirúrgicas. La elección del implante debe apoyarse en la comprensión de los principios fundamentales para lograr la curación del trauma. La estabilidad biomecánica ayuda a prevenir y tratar la infección, debido a su vínculo con la inestabilidad, que se

refleja en la evolución del trauma tisular, la aparición de inflamación local, la neovascularidad interrumpida y la osteólisis. En el contexto de la prevención, se debe lograr un equilibrio entre el grado de estabilidad biomecánica y el trauma quirúrgico de los tejidos blandos, de acuerdo con las características de la fractura, la lesión concomitante y el paciente en su conjunto.

## Referencias bibliográficas

1. Alt V, Giannoudis PV. Musculoskeletal infections - A global burden and a new subsection in Injury. Injury. 2019;50(12):2152-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.11.001>
2. Calori G, 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>
3. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obrebsky WT, *et al.* Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. J Orthop Trauma. 2020;34(1):8-17. DOI: <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000001614>
4. Kadhim M, Holmes L Jr, Geshef MG, Conway JD. Treatment options for nonunion with segmental bone defects: systematic review and quantitative evidence synthesis. J Orthop Trauma. 2017;31(2):111-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000000700>
5. Perren SM. The concept of biological plating using the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP). Scientific background, design and application. Injury. 1991 [acceso 15/02/2023];22(suppl 1):1-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806522/>
6. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, *et al.* Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. Injury. 2018;49(3):505-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.040>
7. Wolff J. Das gesetz der transformation der knochen. Dtsch Med Wochenschr. 1893;19(47):1222-4. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1144106>

8. 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>
9. Fang C, Wong TM, Lau TW, To KK, Wong SS, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis-part I. *J Orthop Surg.* 2017;25(1):2309499017692712. DOI: <https://doi.org/10.1177/2309499017692712>
10. Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Morgenstern M, Dangel M, Egli A, Nowakowski A, *et al.* Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):76-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.040>
11. Foster A, 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>
12. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, *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>
13. Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, Steffens E, Schuermans A, McNally M, *et al.* Prevention of fracture related infection: a multidisciplinary care package. *Int Orthop.* 2017;41(12):2457-69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3607-y>
14. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, Onsea J, *et al.* General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(8):1013-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03287-4>
15. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, *et al.* Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):572-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.006>
16. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Gof DA, *et al.* Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial

stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):20-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.033>

17. Shah NN, Vetter TR. Comprehensive preoperative assessment and global optimization. *Anesthesiol Clin* 2018;36(2):259-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2018.01.006>

18. Hellebrekers P, Rentenaar RJ, McNally MA, Hietbrink F, Houwert RM, Leenen LPH, *et al.* Getting it right first time: the importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. *Injury.* 2019;50(10):1649-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.05.014>

19. Vaccaro AR. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics* 2002;25(5 suppl):s571-8. DOI: <https://doi.org/10.3928/0147-7447-20020502-05>

20. Onsea J, Depypere M, Govaert G, Kuehl R, Vandendriessche T, Morgenstern M, *et al.* Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):173-81. DOI: <https://doi.org/10.7150/jbji.27840>

21. 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>

22. Morgenstern M, Athanasou NA, Ferguson JY, Metsemakers WJ, Atkins BL, McNally MA. The value of quantitative histology in the diagnosis of fracture-related infection. *Bone Joint J.* 2018;100-B(7):966-72. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.100b7.bjj-2018-0052.r1>

23. Le AX, Miclau T, Hu D, Helms JA. Molecular aspects of healing in stabilized and non-stabilized fractures. *J Orthop Res.* 2001;19(1):78-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0736-0266\(00\)00006-1](https://doi.org/10.1016/s0736-0266(00)00006-1)

24. Steward AJ, Wagner DR, Kelly DJ. The pericellular environment regulates cytoskeletal development and the differentiation of mesenchymal stem cells and determines their response to hydrostatic pressure. *Eur Cell Mater.* 2013;25:167-78. DOI: <https://doi.org/10.22203/ecm.v025a12>

25. Buckley RE, Moran CG, Apivatthakakul T. *AO Principles of fracture management.* 3 ed. Switzerland: AOFoundation, Thieme; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/b-0038-160811>

26. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):353-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.12687>
27. Perren SM. Fracture healing: fracture healing understood as the result of a fascinating cascade of physical and biological interactions. Part II. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2014 [acceso 15/02/2023];81(6):13-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651289/>
28. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, *et al*. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury*. 2018;49(3):511-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>
29. Hotchen AJ, McNally MA, Sendi P. The classification of long bone osteomyelitis: a systemic review of the literature. *J Bone Jt Infect*. 2017;2(4):167-74. DOI: <https://doi.org/10.7150/jbji.21050>
30. 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>
31. Miclau KR, Brazina SA, Bahney CS, Hankenson KD, Hunt TK, Marcucio RS, *et al*. Stimulating fracture healing in ischemic environments: does oxygen direct stem cell fate during fracture healing? *Front Cell Dev Biol* 2017;5:45. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00045>
32. Haffner-Luntzer M, Hankenson KD, Ignatius A, Pfeifer R, Khader BA, Hildebrand F, *et al*. Review of animal models of comorbidities in fracture-healing research. *J Orthop Res*. 2019;37(12):2491-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.24454>
33. Mehta D, Abdou S, Stranix JT, Levine JP, McLaurin T, Tejwani N, *et al*. Comparing radiographic progression of bone healing in Gustilo IIIB open tibia fractures treated with muscle versus fasciocutaneous flaps. *J Orthop Trauma*. 2018;32(8):381-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000001190>
34. Walter N, Rupp M, Hierl K, Pfeifer C, Kerschbaum M, Hinterberger T, *et al*. Long-term patient-related quality of life after fracture-related infections of the long bones. *Bone Joint Res*. 2021;10(5):321-7. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.105.bjr-2020-0532>

35. Merritt K, Dowd JD. Role of internal fixation in infection of open fractures: studies with staphylococcus aureus and Proteus mirabilis. J Orthop Res. 1987;5(1):23-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.1100050105>

36. Sabaté M, O'Mahony L, Zeiter S, Kluge K, Ziegler M, Berset C, *et al.* Influence of fracture stability on staphylococcus epidermidis and staphylococcus aureus infection in a murine femoral fracture model. Eur Cells Mater. 2018;34:321-40. DOI: <https://doi.org/10.22203/ecm.v034a20>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.