

Factores pronósticos de no unión en pacientes con infección ósea secundaria a fracturas traumáticas tratadas y estabilizadas con método de Colchero

Adrián Alejandro Gómez-Pineda, * Antonio Arcadio Cicero-Álvarez, ** Víctor Manuel Escobedo-Troncoso, ***
Cristino Olivares-Peréz, ***† Saúl Renán León-Hernández, ^ Carlos Martínez-Canseco °

Resumen

Objetivo: Identificar factores pronósticos de no unión en fracturas traumáticas infectadas tratadas y estabilizadas con el método de Colchero.

Material y métodos: Se analizó una cohorte de 140 pacientes con infección ósea, 31 con fracturas traumáticas tratadas y estabilizadas con el método de Colchero, de los cuales 26 consolidaron y cinco evolucionaron a no unión. Factores analizados: edad, sexo, ocupación, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades concomitantes; causa, tipo y trazo de fractura, hueso afectado, tipo de implante e injerto; hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, proteínas totales, albúmina sérica, velocidad de sedimentación globular.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas en riesgo de no unión por trazo complejo o comminuto de fractura (11.5 veces mayor, $p = 0.038$); en promedio de neutrófilos: no unión 1.8 ± 0.69 contra 5.5 ± 1.7 en consolidación ($p = 0.008$); promedio de albúmina sérica: 4.2 ± 0.31 en no unión contra 3.8 ± 0.36 en consolidación ($p = 0.022$).

Conclusiones: Existe riesgo de no unión ante comminución de la fractura, relacionado con factores nutricionales e inmunológicos. Los pacientes que consolidaron presentaban valores de neutrófilos normales como respuesta a la infección bacteriana, con disminución de la albúmina sérica al ser eficientemente utilizada en la reparación ósea; en no unión se pudo determinar neutropenia con niveles normales de albúmina, al no ser eficientemente utilizadas en el proceso de reparación.

Palabras clave: Infección ósea, fractura traumática.

Summary

Objective: We undertook this study to identify the prognostic factors of nonunion in traumatic fractures treated and stabilized by the method of Colchero.

Methods: Included in the study were 140 patients with bone infection, 31 with traumatic fractures treated and stabilized with the method of Colchero, of which 26 healed and 5 evolved to nonunion. Factors analyzed were age; sex; occupation; smoking; alcoholism; presence of degenerative diseases; cause, type and pattern of the fracture; bone affected; type of implant; hemoglobin; neutrophils; lymphocytes; proteins; albumin; and erythrocyte sedimentation rate.

Results: Significant differences were found in complex or comminuted fractures with a risk of 11.5 times higher of resulting in nonunion ($p = 0.038$). Average of neutrophils in nonunion was 1.8 ± 0.69 vs. 5.5 ± 1.7 in consolidation ($p = 0.008$); average of albumin was 4.2 ± 0.31 in nonunion vs. 3.8 ± 0.36 in nonunion consolidation ($p = 0.022$).

Conclusions: We should consider comminuted fracture as a risk for nonunion, in relation to nutritional and immunological factors. Patients who consolidated presented neutrophils in the normal range as a response to the bacterial infection with a decrease in albumin levels because of the bone repair process. In nonunion there was neutropenia with normal albumin levels, which most likely suggests an inadequate response to the infection. Albumin remains within normal ranges because there is no bone repair process.

Key words: Bone infection, traumatic fracture.

* Cirujano ortopeda, Diplomado en Infecciones Óseas, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

** Cirujano ortopeda, profesor y jefe del Servicio de Infecciones Óseas y Pseudoartrosis.

*** Cirujano ortopeda, profesor del Servicio de Infecciones Óseas y Pseudoartrosis.

& M en C, asesor metodológico, Dirección de Investigación.

° M en C, Departamento de Bioquímica Ósea.

† Fallecido el 13 de enero de 2006.

Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Adrián Alejandro Gómez-Pineda, Hospital DIME, Consultorio 201, Av. Ucrania 2901, Col. Humuya, 30519 Tegucigalpa, Honduras, Centroamérica.
Tel.: 00 504 239 9628, extensión 124. E-mail: drgohn@yahoo.com

Recibido para publicación: 13-12-2006

Aceptado para publicación: 08-04-2008

Introducción

Los estudios sobre infecciones óseas se han desarrollado profusamente en las últimas décadas. A principios del siglo XX, la enfermedad era temible por su elevada tasa de mortalidad, pero el avance en los métodos diagnósticos, técnicas quirúrgicas y el desarrollo de antibióticos han mejorado el pronóstico disminuyendo la mortalidad de 15 a 25 % en la era preantibiotica, hasta 2 % en la actualidad; sin embargo, nuevos retos han surgido junto a estos avances. El uso de drogas intravenosas, la pandemia de virus de la inmunodeficiencia humana y el uso indiscriminado de inmunosupresores, son factores de riesgo conocidos

que han contribuido a mantener tasas similares de incidencia de infecciones óseas durante las últimas tres décadas.¹

Los factores que producen la infección han sido clasificados en sistémicos y locales e involucran el análisis de la tríada ecológica: agente, hospedero y ambiente.² A pesar de los avances en su conocimiento, aún quedan numerosos problemas de investigación por resolver.

Además de los factores mencionados, sobresalen otros como diabetes mellitus, alcoholismo, uso crónico de esteroides, enfermedad preexistente en hueso y diversos estados inmunosupresores. Estas enfermedades tienen en común una baja respuesta inflamatoria e inmunológica, una escasa actividad bactericida y una pobre vascularización. Otro grupo de pacientes susceptibles a infección son los pacientes posquirúrgicos, en especial si a éstos se les ha colocado algún tipo de material protésico. Al respecto, Cordero y colaboradores³ señalan que la susceptibilidad de infecciones en la cirugía ortopédica no depende del tipo de material utilizado sino del tipo de bacteria involucrada.

El proceso de reparación de una fractura en un ser vertebrado está bajo la responsabilidad de la respuesta celular que éste pueda generar, por ende, la respuesta puede ser modificada por casi cualquier factor endógeno o exógeno que pueda producir una alteración metabólica en la función celular.² Como se sabe, el proceso de consolidación ósea es el proceso por el cual el hueso lesionado es reemplazado por hueso nuevo, siendo los osteoblastos y los osteoclastos las células responsable de este proceso. El número de osteoclastos activos está determinado por la diferenciación de precursores osteoclásticos. Los osteoblastos y las células estromales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de los osteoclastos. El contacto de célula-célula entre la línea osteoblástica y las células hematopoyéticas es necesario para inducir la diferenciación de los osteoclastos. Los precursores osteoblásticos derivan de la línea de los monocitos y macrófagos, siendo las células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos las primeras percusoras identificables. Las células estromales/osteoblásticas se han identificado como células blanco de las hormonas osteotrópicas y citocinas para inducir el desarrollo osteoclástico, además de ser productores de otras sustancias con los mismos efectos. Los últimos descubrimientos sobre la biología de remodelamiento óseo se centran en la osteoprotegerina (péptido sintetizado por los osteoblastos que inhibe la formación de osteoclastos), el factor inhibidor de la osteoclastogénesis y su ligando OPGL (polipéptido de membrana), así como el factor de diferenciación del osteoclasto.⁴

Al igual que en la producción de la infección ósea, los factores que influyen en la consolidación de las fracturas en el ser humano pueden dividirse en sistémicos y locales. Los factores sistémicos son los que están presentes al momento de la lesión mientras que los locales pueden ser mecánicos (es un hecho bien establecido que la inestabilidad de las fracturas es otro de los principales factores que conducen a la no unión), físicos, químicos o ambientales, y dependientes o independientes de la lesión,

tratamiento o complicaciones de las fracturas.³ La habilidad de reparación y regeneración del hueso después de una lesión está asociada fundamentalmente a dos mecanismos:

1. Regulación sistémica de hormonas (calcitonina y parathormona).
2. Factores locales reguladores del crecimiento óseo.

Ambos mecanismos estimulan la proliferación celular y actividad biosintética. Estos mecanismos son importantes para mantener el adecuado volumen del hueso durante situaciones fisiológicas o patológicas.⁵ Dentro de los factores reguladores del crecimiento óseo sobresalen la proteína morfogenética ósea, el factor-beta transformador de crecimiento, el factor de crecimiento derivado de plaqueta, el factor de crecimiento del fibroblasto y el factor de crecimiento insulínico, entre otros.⁴

Hasta la década de 1990 se retoma el estudio de los mecanismos celulares durante la infección ósea, sin embargo, los intentos se han quedado cortos. Nair y colaboradores⁶ citan que la destrucción ósea por parte de la bacteria depende de la capacidad que tiene de:

- a) Destruir directamente tejido no celular del hueso (matriz) a través de la liberación de ácidos y proteasas.
- b) Promover los procesos de degradación ósea.
- c) Inhibir la síntesis de la matriz ósea.

Un ejemplo que respalda lo anterior son los factores osteolíticos liberados por la bacteria, como las endotoxinas y lipopolisacáridos, estos últimos generan la reabsorción ósea a través de la activación de los osteoclastos, los cuales a su vez liberan factores para el reclutamiento o activación de más osteoclastos. Respecto a la destrucción ósea relacionada con la actividad bacteriana, se conoce que los grampositivos liberan citocinas IL1 y TNF (factores osteolíticos locales), mientras que los gramnegativos cuentan con LPS en sus membranas, los cuales se unen a osteoblastos y células T (CD14), generando liberación de citocinas que funcionan como quimiotácticos y activadores de osteoclastos.

El germen más importante en los procesos de infección ósea de acuerdo con la literatura es el *Staphylococcus aureus*. Cerca de 80 a 90 % de los casos se trata de un grampositivo que normalmente en 20 a 50 % habita en la flora de piel y mucosas. Su capacidad de producir infección en hueso radica en su habilidad para adherirse a los tejidos del huésped y hacer trofismo con los mismos, eludir el sistema de defensas del huésped y causar daño a sus tejidos. Estas habilidades son complementadas por factores de virulencia (lipopolisacáridos, peptidoglicanos y exotoxinas) generadas por *S. aureus*. Por años se ha catalogado al estafilococo como un microorganismo extracelular, sin embargo, desde hace una década se ha observado la capacidad de estas bacterias para internarse en las células del epitelio, y una vez en el interior inducen la producción de citocinas e hiperadhesividad de los monocitos y granulocitos. Esto ha hecho que los investigadores sospechen que las células óseas tienen la misma capaci-

dad de permitir la entrada del germen, lo que se ha demostrado en células osteoblásticas de ratones. Actualmente se continúan los estudios con células humanas *in vitro*.⁷

Aro y colaboradores² señalaron el papel que desempeñan las bacterias en relación con los cambios en la tensión de oxígeno en el sitio de la fractura. Durante una reparación sin complicaciones, los niveles de presión de oxígeno aumentan paulatinamente de 10 a 20 mm Hg; en cambio, ante infección estafilocócica los niveles de presión de oxígeno oscilan entre 8 y 15 mm Hg. A pesar de esto, Aro indicó que no encontró diferencias importantes en cuanto al tiempo de reparación entre el grupo de reparación no complicada y el infectado con *S. aureus*.

Respecto a la osteoinmunología, se ha informado aumento de la resorción ósea a nivel local y sistémico en infecciones crónicas (hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana), leucemias, enfermedades autoinmunes, alergias y artritis reumatoide; esto sugiere que la actividad del sistema inmune puede afectar la fisiología y la bioquímica ósea.⁸ Durante los últimos años se ha desarrollado la descripción del RANKL, molécula que se expresa normalmente en la superficie de osteoblastos y células T activadas como parte de la respuesta inmune del hueso. A su vez, el RANKL se une al RANK, generando una señal que resulta en maduración de osteoclastos y aumento de resorción ósea. La osteoprotegerina actúa como inhibidor de la unión entre RANKL-RANK, regulando de esta manera la respuesta, por lo que en presencia de inflamación en tejido óseo podemos esperar aumento de la resorción ósea.⁹

Numerosos conceptos relacionados con el papel de los factores propios de la bacteria, del ambiente y del huésped ante la infección ósea requieren mayor investigación para llegar a identificar las modalidades terapéuticas necesarias para resolver el problema.⁷

En el Servicio de Infecciones Óseas del Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D. F., hemos observado que si bien un número importante de casos con fracturas traumáticas infectadas, tratadas y estabilizadas con el método de Colchero derivan en una adecuada consolidación, otros evolucionan hacia un retraso o, peor aún, hacia la ausencia de la consolidación ósea.

La pregunta de investigación fue: ¿qué factores pueden explicar que ante fracturas traumáticas infectadas, tratadas y estabilizadas con el método de Colchero¹⁰ unos pacientes consoliden adecuadamente y otros no? Apoyándonos en los conocimientos más actualizados, planteamos la hipótesis siguiente: probablemente los pacientes con fracturas traumáticas infectadas, tratadas y estabilizadas con el método de Colchero que no consolidan adecuadamente, están expuestos a factores de riesgo ambientales pero también a factores ligados a estados inmunológicos alterados.

A efecto de poner a prueba nuestra hipótesis de trabajo, se ideó una investigación en tres fases de desarrollo; la primera es la que presentamos y cuyo principal objetivo fue sentar las bases para continuar el proyecto hacia estudios prospectivos de mediano a largo plazo en la línea de infecciones óseas y osteoinmunología.

Material y métodos

Se efectuó un estudio longitudinal de una cohorte compuesta de 140 pacientes con el diagnóstico de infección ósea. De esta cohorte inicial se identificaron —entre el 1 de enero al 15 de septiembre de 2002— 31 pacientes con fracturas estables predominantemente de tibia y de fémur, que tenían un seguimiento mínimo de seis meses y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: haber sido tratados conforme el protocolo de atención del Servicio de Infecciones Óseas del Instituto Nacional de Rehabilitación (protocolo de Colchero: un desbridamiento y tres escarificaciones, complementando con la fijación de la fractura y relleno de defecto óseo con injerto autólogo o heterólogo), de uno y otro sexo, mayores de 18 años de edad, con signos clínicos y radiográficos (secuestros, cloacas, involucros) de infección ósea, cultivo positivo por bacteria, gammagrafía ósea con galio positiva a infección ósea, con algún tipo de injerto óseo y con fractura traumática (cerrada o abierta) estable, con o sin material de osteosíntesis, después del tratamiento quirúrgico. Se define como estable una fractura que una vez fijada no tiende a desplazarse, e inestable cuando existe una tendencia intrínseca a desplazarse después de la reducción.

Durante el periodo de seguimiento, anidados en la cohorte se identificaron cinco pacientes que llegaron a no unión y 26 controles que consolidaron adecuadamente. Los criterios para considerar los casos de no unión fueron:

1. Ausencia de consolidación ósea en la fractura luego de seis meses de la lesión.
2. Existencia clínica de movilidad anormal con o sin dolor en el foco de fractura.
3. Persistencia radiográfica del trazo de fractura, con esclerosis en los extremos de la fractura, además de osteopenia generalizada.

Se procedió a buscar en los expedientes clínicos los siguientes factores pronósticos:

1. Sociodemográficos y personales patológicos y no patológicos: edad, sexo, ocupación, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad concomitante.
2. Traumatológicos y quirúrgicos: causa de lesión, tipo y trazo de la fractura, material de osteosíntesis, número de cirugías previas, hueso infectado y tiempo de evolución posoperatoria.
3. Perfiles de los estudios de laboratorio: hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, proteínas totales, albúmina y velocidad de sedimentación globular.

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows y para la comparación de factores medidos a través de escalas numéricas (edad, número de cirugías previas, hemoglobina, neutrófilos, leucocitos, proteínas totales, albúmina y tiempo de evolución posquirúrgica) se aplicó la U de Mann-Whitney; los datos cualitativos con escalas nominales u ordina-

Cuadro I. Factores sociodemográficos y personales patológicos y no patológicos

Factores	Fracturas estabilizadas		p
	Unión (n = 26)	No unión (n = 5)	
Sexo masculino	22	5	0.47
Desempleado	7	2	0.85
Tabaquismo +	12	1	0.28
Alcoholismo +	14	2	0.72
Enfermedades concomitantes +	2	1	0.42
Edad	41.6 (16.4)	32.4 (16.8)	0.22

les se compararon con la prueba exacta de Fisher, midiendo el riesgo a través de la razón de ventaja (*odds ratio*) con intervalos de confianza de 95 %. Las diferencias entre los casos y los controles anidados se consideraron significativas con $p < 0.05$.

Resultados

En los factores pronósticos considerados (características socio-demográficas y personales patológicos y no patológicos), no existieron diferencias significativas entre los casos y los controles anidados en la cohorte (cuadro I).

En los factores traumatológicos y quirúrgicos hubo una diferencia significativa en el trazo de la fractura (cuadro II): mientras que solo 11.5 % (3/26) de los pacientes que consolidaron adecuadamente tuvieron un trazo de fractura compleja o comminuta, 60 % (3/5) de los que no consolidaron tuvieron este tipo de trazo; de manera que los pacientes con no unión tuvieron un riesgo 11.5 veces mayor (IC de 95 % desde 1.3 hasta 99.3) de haber estado expuesto a un trazo de fractura compleja o comminuta en relación a los pacientes que consolidaron adecuadamente. Nótese

Cuadro II. Factores traumatológicos y quirúrgicos

Factores	Fracturas estabilizadas		p
	Unión (n = 26)	No unión (n = 5)	
Causa lesión (accidente automovilístico)	5.0	2.0	0.49
Fractura abierta	16.0	5.0	0.09
Compleja/comminuta	3.0	3.0	0.038*
Tibia/fémur	20.0	5.0	0.31
Clavo endomedular	13.0	1.0	0.21
Cirugías previas	2.8	1.4	0.79
Tiempo de evolución posquirúrgica (meses)	6.6 (3.9)	10.0 (3.9)	0.09

en el cuadro II que en el grupo de no unión la fractura abierta también representó un factor pronóstico importante (aunque sin significación estadística), pues a diferencia de los pacientes que consolidaron, los cinco casos no consolidados se caracterizaron por haber estado expuestos a este factor.

Finalmente, en los casos de no unión hubo marcada neutropenia con niveles significativamente menores a los neutrófilos encontrados en los pacientes que consolidaron adecuadamente (cuadro III); también se identificaron niveles de albúmina significativamente mayores que en los pacientes que consolidaron.

Discusión

Con el conocimiento de que la inestabilidad de la fractura es uno de los principales factores de riesgo de no unión ampliamente comprobado desde 1950 a partir de Kuntscher y Davis,¹¹ en nuestro estudio solo se incluyeron pacientes con fracturas traumáticas tratadas y estabilizadas con el método de Colchero, infectadas, entre los cuales una parte consolidó adecuadamente y otra evolucionó a no unión. Nuestro problema de investigación se enfocó al análisis de los posibles factores pronósticos de no unión en este tipo de fracturas.

Coincidimos con Nicoll en que la consolidación ósea es un proceso multifactorial dependiente no solo de la cinética de la lesión sino también de factores locales y sistémicos del huésped. Algunas fracturas, según criterios de Nicoll, se pueden considerar en riesgo de no unión cuando existe comminución, desplazamiento, exposición ósea o infección; la infección no siempre es evidente clínicamente ni bacteriológicamente, es un factor que influye localmente en la consolidación de la fractura y es la principal causa de no unión. La infección retrasa la consolidación fundamentalmente por el aumento en la reabsorción ósea, ya que aunque muchas veces la infección induce la formación de hueso nuevo, este tejido óseo es de tipo reticular, por lo que no contribuye a la unión o estabilidad de la fractura.¹² También la infección alrededor de los tornillos de un fijador interno puede producir pérdida de la fijación de los dispositivos e inducir pseudoartrosis debido a esta falta de estabilidad.

Cuadro III. Factores relacionados con el perfil de laboratorio

Factores	Fracturas estabilizadas		p
	Unión (n = 26)	No unión (n = 5)	
Hemoglobina	14.0 (1.9)	13.1 (3.0)	0.56
Neutrófilos	5.5 (1.7)	1.8 (0.69)	0.008*
Linfocitos	2.1 (0.67)	1.7 (0.80)	0.33
Proteínas totales	7.5 (0.64)	7.8 (0.27)	0.25
Albúmina	3.8 (0.36)	4.2 (0.31)	0.022*
VSG	27.4 (12.2)	27.0 (9.3)	0.65

Sela y colaboradores¹³ señalaron que la presencia de un proceso infeccioso alrededor de material de osteosíntesis de un modelo experimental hace que disminuya la formación de hueso nuevo en trazo de fractura, a diferencia de otros implantes libres de infección. Richards y colaboradores,¹⁴ en un estudio experimental realizado en fracturas de diáfisis de perro, observaron que el recubrimiento de la misma con tejido blando sano promueve la reparación de la misma y además protege el sitio de reparación de la presencia de infecciones.

Sin embargo, una vez tratada la infección y estabilizada la fractura, no se había notificado que las fracturas complejas o comminutas fueran factores pronóstico de no unión, tal como hemos encontrado en nuestro estudio. Subrayemos que los pacientes que llegaron a no unión tuvieron como antecedente 11.5 veces más riesgo de haber estado expuestos a fracturas complejas o comminutas en relación con los que consolidaron.

Respecto a factores sistémicos como los reportados por Hayda y colaboradores (edad, tabaquismo, enfermedades concomitantes) y que nosotros clasificamos como sociodemográficos y personales patológicos y no patológicos, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes que consolidaron adecuadamente y los que terminaron en no unión; sin embargo, Hayda y colaboradores también han identificado a la anemia, la malnutrición y la infección, como factores sistémicos que pueden afectar el proceso de consolidación (citado por Pacheco¹⁵).

En nuestro caso encontramos resultados de laboratorio aparentemente contradictorios: por un lado, los pacientes con no unión tuvieron niveles de albúmina sérica normales con una marcada neutropenia significativamente diferente ($p = 0.008$) al grupo control; y, por otro lado, en los que consolidaron adecuadamente los neutrófilos estuvieron en niveles normales pero con disminución en los niveles de albúmina sérica significativamente diferente ($p = 0.022$) a los del grupo de no unión. ¿Cómo interpretar estos resultados?

Consideramos que los pacientes que evolucionaron a la consolidación adecuada presentaban neutrófilos en valores normales como respuesta a la infección bacteriana, con disminución de la albúmina sérica al ser eficientemente utilizada en la reparación ósea, mientras que en el grupo de casos que evolucionaron a no unión se pudo determinar neutropenia con niveles normales de albúmina, lo cual sugiere que muy probablemente la respuesta a la infección era inadecuada, razón por la cual las reservas de albúmina son normales al no ser eficientemente utilizadas en el proceso de reparación. Si a lo anterior se agregan los riesgos originados por el trazo de fractura compleja o comminuta, pensamos que ambos factores (sistémicos probablemente relacionados con estados nutricionales o inmunológicos, más factores locales como el trazo de la fractura) interactúan para provocar la no unión a pesar de que la infección haya sido tratada y la fractura haya sido estabilizada.

Por último, es probable que se pueda demostrar los efectos negativos de algunos factores de riesgo considerados en nuestro

estudio, sin embargo, no logramos detectarlos significativamente quizás por el pequeño tamaño de la muestra, lo que estaría ocasionando elevada probabilidad del error beta o tipo II; es decir, no poder identificar diferencias significativas reales por el tamaño insuficiente de la muestra. No obstante, el estudio nos orienta hacia la necesidad de profundizar en el análisis de factores nutricionales o osteoinmunológicos, como los sugeridos por otros autores^{8,9,16} a través de investigaciones prospectivas longitudinales como las que se tienen consideradas para las siguientes fases en el servicio de infecciones óseas del Instituto Nacional de Rehabilitación. Se tiene planeado realizar una investigación longitudinal y prospectiva para determinar CD3, CD4 y CD8, estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos del sitio de infección ósea, y durante el seguimiento posoperatorio tomar una segunda muestra sanguínea para medir y determinar los cambios a nivel de la bioquímica ósea del paciente.

Referencias

1. Zink BJ, Weber JE. Bone and joint infections. In: Rosen P, Barkin R, eds. Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. St Louis: CV Mosby;2001. pp. 1725-1749.
2. Aro H, Eerola E, Aho AJ, Niinikoski J. Tissue oxygen tension in externally stabilized tibial fractures in rabbits during normal healing and infection. *J Surg Res* 1984;37:202-207.
3. Cordero J, Munuera L. Influence of bacterial strains on bone infection. *J Orthop Res* 1996;14:663-667.
4. Ranal MR. Nuevos paradigmas en la regulación de metabolismo óseo. *Rev Invest Clin* 2001;53:362-369.
5. Safdar NK, Mathias PG, Joseph M. Tissue engineering in orthopedic surgery. *Bone growth factors*. *Orthop Clin North Am* 2000;31:3.
6. Nair SP. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996;64:2371-2380.
7. Nair SP. Advances in our understanding of the bone and joint pathology caused by *Staphylococcus aureus* infection. *Rheumatology* 2000;39:821-834.
8. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotgerin ligand. *Nature* 1999;402:304-309.
9. Takayanagi H, Ogashawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature* 2000;408:600-605.
10. Colchero Rozas F. Tratamiento integral del paciente con infección ósea. México: Trillas;1990. pp. 39-61.
11. Marsh DR, Shah S, Elliot J, Kurdy N. The Ilizarov method in nonunion, malunion and infection of fractures. *Br Soc Bone Joint Surg* 1997;79-B(2):273-279.
12. Simpson AH. Histological assessment of the presence or absence of infection in fracture non-union. *Injury* 2002;33:151-155.
13. Sela J, Gross UM, Kohavi D, Shani J, Boyan BD, Schwartz Z. Woven bone formation around implants and the effect of bacterial infection. *J Long Term Eff Med Implants* 1999;9:47-65.
14. Richards RR, Mahoney JL, Minas T. Influence of soft tissue coverage on the healing of cortical defects in canine diaphyseal bone. *Ann Plast Surg* 1986;16:296-304.
15. Pacheco R, Bradbury M, Kasis A, Saleh M. Review management of nonunion in trauma. *Trauma* 2004;6:225-247.
16. Looker AC. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11:467-480.