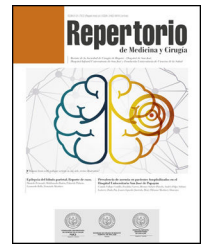




Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Artículo de investigación

Descripción de los factores de riesgo biológicos para pseudoartrosis



Carlos Pardo* y David Rey

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José de, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2017

Aceptado el 3 de agosto de 2017

On-line el 14 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Seudoartrosis

Consolidación de fractura

Tratamiento

R E S U M E N

Objetivo: Describir las características clínicas y quirúrgicas que pueden catalogarse como factores de riesgo biológico en el desarrollo de pseudoartrosis en los pacientes con fracturas de tibia y fémur tratados con o sin cirugía.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal; se revisaron los factores de riesgo biológico en pseudoartrosis por fracturas de tibia y fémur en las historias clínicas de los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de Bogotá, Colombia. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis.

Resultados: Se incluyó a 91 pacientes tratados inicialmente con osteosíntesis. De los factores de riesgo evaluados, el 41,8% fue fumador, el 8,9% consumió medicamentos asociados con el riesgo de desarrollar pseudoartrosis y el 8,8% presentaba alguna comorbilidad. El tutor externo fue el tipo de osteosíntesis más usado (37,4%). La mediana de tiempo para la cura de pseudoartrosis fue de 9 meses (IQR 6-11).

Discusión: Los factores que afectan al proceso de consolidación se clasifican en mecánicos y biológicos. Como fortaleza se destaca que es el primer reporte local sobre los factores de riesgo biológico, excluyendo los de tipo mecánico, que pueden contribuir por otras vías a la generación de pseudoartrosis.

Conclusión: Al identificar y conocer los factores de riesgo biológicos para el desarrollo de esta patología, se puede lograr una intervención temprana que defina la terapia apropiada y favorezca un buen pronóstico.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cepardol@yahoo.com.mx (C. Pardo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.08.002>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Description of the biological risk factors for pseudarthrosis

A B S T R A C T

Keywords:

Pseudarthrosis
Consolidation of a fracture
Treatment

Objective: To describe the clinical and surgical features which may be classified as biological risk factors for the formation of pseudarthrosis in patients with tibia and femur fractures receiving surgical or non-surgical treatment.

Materials and methods: Cross-sectional study. The biological risk factors for bone non-union secondary to tibia and femur fractures in patients seen at the San José and Infantil Universitario de San José hospitals in Bogotá Colombia were identified by reviewing their clinical records. Descriptive statistics were used to analyze the data.

Results: 91 patients initially receiving a surgical fixation were included. The risk factors identified were, 41.8% of patients smoked, 8.9% received medication associated with the risk of delaying fracture healing and 8.8% had comorbidities. The external tutor was the most used type of fixation (37.4%). The median time to non-union healing was 9 months (IQR 6 -11).

Discussion: The factors affecting bone healing processes are classified as mechanical and biological. A positive feature of our study is that it is the first local report on biological risk factors, excluding mechanical risk factors which in other ways favor fracture non-union.

Conclusion: Early identification and knowledge of biological risk factors for pseudarthrosis promotes a timely intervention and defining an adequate treatment providing a good prognosis.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La reparación de las fracturas es un proceso que comienza en el momento mismo de la lesión ósea, dando lugar a una proliferación de tejidos que en última instancia conducen a la curación. Esto implica la regeneración espontánea y estructurada de tejido óseo y la restauración de la estabilidad mecánica. Se requiere una respuesta biológica temprana en el sitio de la fractura de tipo inflamatorio y la presencia de reclutamiento, inducción, modulación y osteoconducción, los cuales se conocen como los 4 eventos del proceso de consolidación. Sin embargo, en algunos pacientes existen factores que pueden alterar el proceso normal de consolidación de la fractura, produciendo una condición que se conoce como pseudoartrosis^{1,2}.

Esta es una patología crónica prevalente; se conoce que entre el 5 y el 10% del total de los pacientes que sufren fracturas la presentan. Se produce cuando durante el proceso de reparación de la fractura no es posible superar la biología local y la mecánica de la lesión ósea, y por consiguiente se observan alteraciones durante el proceso de consolidación de la fractura después de 9 meses de haber recibido el tratamiento ortopédico, ya sea quirúrgico o no, por lo cual esta patología requiere un seguimiento clínico e imagenológico para determinar su aparición^{3,4}.

Se entiende esta patología como un estado definitivo que según la evaluación clínica e imagenológica realizada por el médico tratante, no tiene posibilidad de curación sin una intervención quirúrgica. Se diagnostica cuando no se evidencian en el proceso de consolidación en 3 radiografías tomadas en un período de 3 meses⁵. La importancia de la pseudoartrosis es

que puede traducirse en una falsa articulación a nivel del foco fructuario, de ahí su nombre; por ende, requiere como tratamiento definitivo de una o varias intervenciones quirúrgicas, dependiendo de la severidad y el avance de la condición^{6,7}.

Los factores que pueden influir en que un paciente presente pseudoartrosis después de una fractura son bien conocidos. Entre ellos se destacan las fracturas abiertas, el politraumatismo, el uso crónico de AINE, el consumo de cigarrillo y la edad. Se conoce que su presentación es más frecuente en huesos largos⁸⁻¹⁰. El estudio de estos factores de riesgo permite al profesional prever su presentación y tomar decisiones acertadas sobre el manejo del paciente.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y quirúrgicas que pueden catalogarse como factores de riesgo de tipo biológico en los pacientes con fracturas de tibia y fémur que son tratados quirúrgicamente o no, así como el manejo definitivo de la pseudoartrosis.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en pacientes atendidos en los servicios de ortopedia y traumatología de los hospitales de San José e infantil Universitario de San José para el tratamiento de cura de pseudoartrosis, independiente del lugar donde fue realizado su manejo inicial.

Se incluyó a pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de pseudoartrosis de tibia o fémur confirmada en la clínica y la radiología, tratados quirúrgicamente en su abordaje inicial y que después fueron manejados mediante cirugía para la cura de pseudoartrosis. El trabajo incluyó de manera exclusiva la valoración de los

factores de tipo biológico, dejando fuera del análisis los mecánicos que pueden contribuir por otros caminos a la generación de pseudoartrosis, siendo este un criterio de exclusión. Para la identificación de los casos se analizaron las historias clínicas registradas a partir del código CIE10 asociado con cirugía reconstructiva múltiple (849501) entre enero del 2011 y diciembre del 2015 en ambas instituciones.

Se analizaron los datos demográficos y clínicos, y los factores de riesgo biológicos (tipo de fractura, mecanismo de traumatismo, ubicación de la lesión, hábito tabáquico, consumo de medicamentos, comorbilidades y presencia de infección). Dentro de los medicamentos se consideraron aquellos que tienen el potencial de impactar en el metabolismo de la consolidación de la fractura como AINE, hidantoínas, corticoides y quimioterapéuticos. En relación con las comorbilidades, se revisó el antecedente de afecciones que presentaran alteración en el metabolismo del calcio u obligaran al consumo crónico de los medicamentos previamente evaluados (trastornos tiroideos, paratiroideos, osteoporosis, hepatopatías y diabetes mellitus). El tiempo de cura fue evaluado a partir del reporte en las notas clínicas hasta el momento en que se confirmó la consolidación total de la fractura por el médico tratante, meses. Los datos fueron analizados de acuerdo con el tipo de variable, utilizando estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y proporciones y frecuencias absolutas para las cualitativas. Se presentó la información de manera gráfica y se realizaron análisis de subgrupos, todos en el software estadístico Stata 13 (StataCorp, College Station, Texas 77845, EE. UU., licenciado para Fucsalud 301306229221). El proyecto fue aprobado por el comité de ética en investigación de seres humanos del Hospital San José.

Resultados

En el estudio se incluyó a 91 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad. El sexo masculino tuvo mayor presentación (69,2%). La mediana de edad fue de 34 años (IQR 27-44), el 74,7% de ellos fueron remitidos de otras instituciones, mientras que 25,2% se atendió en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José. La mayoría (78,0%) fueron clasificados pertenecientes al estrato socioeconómico 3 (tabla 1).

En relación con las características clínicas, la localización anatómica más frecuente fue el fémur (51,6%), seguida de la tibia (48,4%), cuya ubicación más usual fue en la diáfisis de los 2 huesos (fig. 1).

En relación con el mecanismo de la lesión, la frecuencia de fractura aislada y politraumatismo fue del 35,2 y el 31,9%, aunque en una proporción de pacientes (32,9%) no hubo información sobre esta variable. Los pacientes fueron tratados inicialmente con osteosíntesis (98,9%). En cuanto a los factores de riesgo evaluados y reportados en la historia clínica, el 41,8% de los pacientes refirieron ser fumadores, el 9,9% consumió algún tipo de medicamento que se ha reportado como factor de riesgo, el 8,8% presentaba alguna comorbilidad de importancia, 2 de ellos diabetes mellitus, uno hepatopatía, uno osteoporosis y 3 trastornos tiroideos (tabla 2).

Tabla 1 – Características demográficas de los pacientes con pseudoartrosis

Características	N.º (%) o mediana (IQR)
Edad	34 (27-44)
Género	
Masculino	63 (69,2)
Femenino	28 (30,8)
Origen	
Remitidos	68 (74,7)
Hospital de San José y Hospital Infantil de San José	23 (25,3)
Estrato	
1	6 (6,6)
2	71 (78,0)
3	14 (15,4)
4	0 (0)
5	0 (0)
6	0 (0)

Características demográficas de los pacientes con pseudoartrosis tratados en el Hospital de San José y el Hospital Infantil de San José.

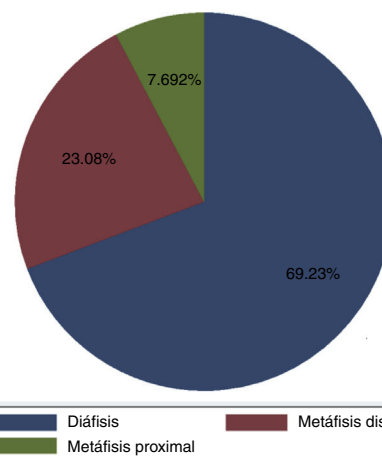


Figura 1 – Ubicación de la fractura de tibia o fémur en pacientes con diagnóstico de pseudoartrosis.

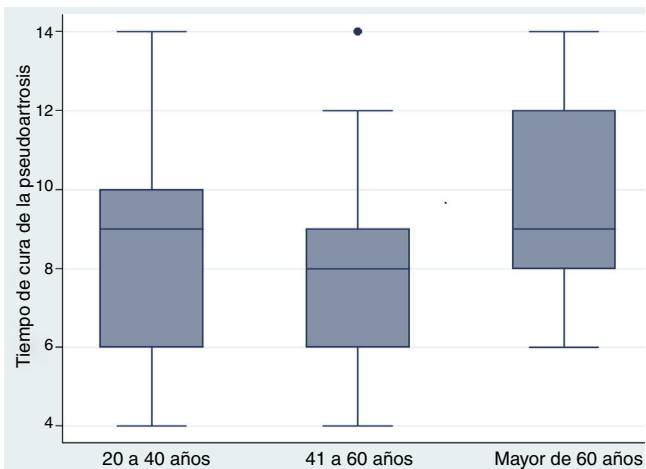
El manejo terapéutico realizado evidenció que todos los pacientes requirieron más de una intervención quirúrgica, que fue del 48,4, el 38,5, el 7,6 y el 5,5% para 2, 3, 4 y 5 intervenciones, respectivamente. En cuanto al tipo de osteosíntesis utilizado, el tutor externo fue el más frecuente (37,4%), seguido del clavo (36,3%) y, por último, la placa (26,3%). La mediana de tiempo para la cura de pseudoartrosis fue de 9 meses (IQR 6-11). La mayor proporción requirieron 9, 6 y 12 meses (el 28,7, el 21,9 y el 18,8%, respectivamente). Se presenta la información en relación con el tiempo de consolidación de la pseudoartrosis en la tabla 3.

La mediana de tiempo de cura varió entre los grupos etarios; el 25% de los pacientes correspondientes a los mayores de 60 años demoraron más de 12 meses para lograr la consolidación (fig. 2).

Tabla 2 – Factores de riesgo identificados en pacientes con pseudoartrosis

Factor de riesgo	N.º (%)
Tipo de fractura	
Abierta	44 (48,3)
Cerrada	26 (28,6)
Sin información	21 (23,1)
Mecanismo de fractura	
Aislada	8 (8,8)
Politraumatismo	9 (9,9)
Sin información	9 (9,9)
Ubicación de la fractura	
Diáfisis	9 (9,9)
Metáfisis proximal	6 (6,5)
Metáfisis distal	8 (8,8)
Fumador	
Sí	38 (41,8)
No	53 (58,2)
Consumo de medicamentos	
AINE	6 (6,6)
Hidantoínas	2 (2,2)
Corticoides	0 (0)
Quimioterapéuticos	1 (1,1)
Presencia de comorbilidades	
Sí	8 (8,8)
No	83 (91,2)
Infección	
Sí	31 (34,1)
No	60 (65,9)

Factores de riesgo identificados en pacientes con pseudoartrosis tratados en el Hospital de San José y el Hospital Infantil de San José.

**Figura 2 – Tiempo de consolidación de la pseudoartrosis de acuerdo con la edad.**

Discusión

La reparación ósea cuando se produce una fractura es compleja e involucra diferentes procesos fisiológicos que, a su vez, pueden estar influidos por factores externos. Cuando hay trastornos en el proceso es posible hablar de alteraciones de la

Tabla 3 – Tiempo en meses de consolidación de acuerdo con la presencia de factores de riesgo para pseudoartrosis en pacientes atendidos en los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José

Factor de riesgo	Mediana en meses (IQR)
Tipo de fractura	
Abierta	9 (8-12)
Cerrada	8 (6-9)
Sin información	9 (6-12)
Mecanismo de fractura	
Aislada	8 (6-9)
Politraumatismo	9 (9-12)
Sin información	9 (6-12)
Ubicación de la fractura	
Diáfisis	9 (6-10)
Metáfisis proximal	6 (6-12)
Metáfisis distal	8 (6-12)
Fumador	
Sí	9 (8-12)
No	8 (6-9)
Consumo de medicamentos	
Sí	8,5 (6-10,5)
No	9 (6-11)
Presencia de comorbilidades	
Sí	10 (6-12)
No	9 (6-10)
Infección	
Sí	12 (9-12)
No	8 (6-9)

consolidación, entre las cuales se encuentra la pseudoartrosis⁵. El presente trabajo evalúa la frecuencia de factores de riesgo en los pacientes con pseudoartrosis, teniendo en cuenta que entre el 5 y el 10% de los fracturados pueden derivar en pseudoartrosis^{5,11,12}.

Estos factores han sido clasificados como mecánicos y biológicos. Dentro de los últimos se agrupan los antecedentes clínicos y farmacológicos que cursan con alteraciones del metabolismo óseo y, por consiguiente, en el proceso de consolidación normal⁵, por lo cual su identificación y consideración es relevante, tanto por el costo agregado como por el número adicional de intervenciones quirúrgicas que requieren los pacientes con pseudoartrosis, sin dejar de lado las complicaciones asociadas que interfieren con las actividades diarias, tanto personales como laborales^{11,12}.

En el presente trabajo se identificaron el tipo de fractura, el antecedente de hábito tabáquico, la infección, la ubicación de la fractura y el consumo de algunos medicamentos. El hábito tabáquico se ha asociado con retardo en la consolidación de fracturas en numerosos estudios. Se ha identificado uno de los mecanismos causante de dicho efecto que es la disminución en la mineralización ósea⁹. Los fumadores, que por lo regular requieren más tiempo en la osteosíntesis, presentan mayor número de complicaciones durante la recuperación (2,5 a 3 veces las de los no fumadores) y evidencian mayor tiempo de cura de acuerdo con estudios realizados en diferentes articulaciones y huesos⁹. No obstante, existen trabajos en donde no se muestra dicha asociación; Giannoudis et al., en el año

2000, reportaron que no vieron una relación directa entre el tabaquismo y la génesis de pseudoartrosis⁴.

En el presente estudio se encontró que un 41,8% de los pacientes tuvieron antecedente de ser fumadores; además, hubo una tendencia a que este grupo presentara un mayor tiempo de consolidación con respecto a los no fumadores (mediana 9 vs. 8). Estos hallazgos deberán estudiarse en futuros estudios prospectivos para pseudoartrosis de fémur y tibia de manera específica.

El compromiso de tejidos blandos y la fractura abierta en el momento del traumatismo inicial aumentan la posibilidad de un proceso infeccioso, situación que genera una alteración de los factores de crecimiento y del aporte sanguíneo al tejido óseo, dado en parte por los tejidos blandos circundantes y por el mismo hueso, confluencia que conllevará un aumento del riesgo de pseudoartrosis en pacientes con infección^{13,14}, presentándose además pérdida ósea, déficit de cobertura de tejidos blandos y discrepancia de extremidad¹⁵⁻¹⁷. Del total de pacientes estudiados, el 34% presentó infección, lo cual impactó en el tiempo de consolidación, siendo mayor en aquellos con infección en comparación con los que no la desarrollaron (mediana de 12 y 8, respectivamente). Estos hallazgos son de gran importancia para determinar la evolución en quienes tienen este factor de riesgo. Cabe destacar que el manejo óptimo de los pacientes con infección ha sido mediante el uso de fijadores externos^{13,14}, los cuales fueron la medida más utilizada en el presente estudio.

En los enfermos que se asocian con enfermedades inflamatorias autoinmunes, en quienes para aliviar el dolor se prescriben en forma rutinaria glucocorticoides y AINE, como efecto derivado se produce pérdida ósea, la cual, a su vez, aumenta la incidencia de fracturas y altera su consolidación. Esta situación ocurre porque aumenta la presencia de factores inflamatorios, conllevando una alta actividad osteoclástica y con ello una mayor resorción ósea¹⁸. Giannoudis et al. (2000) encontraron que el empleo de AINE aumentó el riesgo relativo de pseudoartrosis de manera importante (RR: 10,75, IC del 95%, 3,5 a 33,2)¹⁹. Sin embargo, en el presente estudio se encontró que en pseudoartrosis no fue frecuente el antecedente de consumo de estos medicamentos (6,6%), pero aquellos que consumieron alguno tuvieron una tendencia a tardar más en el proceso de consolidación (8,5 meses vs. 9 meses). Por lo anterior, se resalta la importancia que tienen varios medicamentos en lo referente al metabolismo óseo y las alteraciones que pueden generar en el momento de la consolidación.

Este tiempo de consolidación de la fractura se determina en parte por la presencia de factores asociados antes o durante el trauma inicial. En este estudio, las fracturas abiertas y asociadas a infección requirieron de un mayor tiempo de consolidación, con una mediana de 9 meses, en general concordante con lo reportado en la literatura⁴. Llama la atención que la pseudoartrosis siempre requirió manejo quirúrgico, incluso con más de una intervención, teniendo resultados positivos en términos de resolución de la patología, la cual se logró en tiempos variables. En cuanto al manejo con osteosíntesis, lo más frecuente fue con fijador externo y el 36,3% después mediante clavo intramedular. Se ha reportado que el manejo con clavo cuando no hay infección asociada muestra una cura que oscila entre el 76 y el 96%²⁰; sin embargo, y como

se mencionó antes en casos de infección, es aconsejable el uso de fijador externo¹⁵⁻¹⁷. La elección del tratamiento adecuado dependerá de la situación clínica y de la presencia de factores de riesgo.

Como fortaleza del trabajo se destaca que es el primer reporte institucional y local sobre el tema; sin embargo, su carácter retrospectivo dificultó la obtención de algunos datos y su precisión, por lo cual aparecen catalogados como sin información. Cabe anotar que el trabajo incluyó de manera exclusiva la valoración de los factores de riesgo de pseudoartrosis de tipo biológico, dejando por fuera los mecánicos que pueden contribuir por otros mecanismos a la generación de pseudoartrosis.

Conclusiones

Con cierta frecuencia encontramos factores de riesgo en los pacientes con pseudoartrosis llevados a procedimientos quirúrgicos sin que hubieran sido identificados ni valorados, lo cual pudo impactar en la atención temprana adecuada y así definir la aproximación terapéutica más apropiada, y por ende disminuir las complicaciones asociadas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brinker M, O'Connor DP. Nonunions: evaluation and treatment. En: Brower B, Jupiter J, editores. *Skeletal trauma, basic science, management and reconstruction*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p. 637-718.
2. Megas P, Syggelos SA, Kontakis G, Giannakopoulos A, Skouteris G, Lambiris E, et al. Intramedullary nailing for the treatment of aseptic femoral shaft non-unions after plating failure: Effectiveness and timing. *Injury*. 2009;40:732-7. Epub 2009/04/16.
3. Cleveland KB. Delayed union and nonunion of fractures. *Campbell's operative orthopaedics*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 2981-3016.
4. Lynch JR, Taitsman LA, Barei DP, Nork SE. Femoral nonunion: Risk factors and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16:88-97.

5. Rodríguez-Merchan EC, Forriol F. Nonunion: General principles and experimental data. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;419:4-12.
6. Babhulkar S, Pande K. Nonunion of the diaphysis of long bones. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;431:50-6.
7. Cebrián JL, Gallego P, Francés A, Sánchez P, Manrique E, Marco F, et al. Comparative study of the use of electromagnetic fields in patients with pseudoarthrosis of tibia treated by intramedullary nailing. *Int Orthop.* 2010;34:437-40. Epub 2009/05/22.
8. Khan MS, Rashid H, Umer M, Qadir I, Hafeez K, Iqbal A. Salvage of infected non-union of the tibia with an Ilizarov ring fixator. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015;23:52-5.
9. W-Dahl A, Toksvig-Larsen S. Cigarette smoking delays bone healing: A prospective study of 200 patients operated on by the hemicallotasis technique. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:347-51.
10. Niu Y, Bai Y, Xu S, Liu X, Wang P, Wu D, et al. Treatment of lower extremity long bone nonunion with expandable intramedullary nailing and autologous bone grafting. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131:885-91. Epub 2010/12/17.
11. Gelalis ID, Politis AN, Arnaoutoglou CM, Korompilias AV, Pakos EE, Vekris MD, et al. Diagnostic and treatment modalities in nonunions of the femoral shaft: A review. *Injury.* 2012;43:980-8. Epub 2011/07/08.
12. Benazzo F, Mosconi M, Bove F, Quattrini F. Treatment of femoral diaphyseal non-unions: Our experience. *Injury.* 2010;41:1156-60. Epub 2010/10/13.
13. Kempf I, Grosse A, Rigaut P. The treatment of noninfected pseudarthrosis of the femur and tibia with locked intramedullary nailing. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;212:142-54.
14. Marsh JL, Buckwalter JA, Evarts CM. Delayed union, nonunion, malunion and avascular necrosis complications in orthopaedic surgery. 3th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 183-211.
15. Sen C, Eralp L, Gunes T, Erdem M, Ozden VE, Kocaoglu M. An alternative method for the treatment of nonunion of the tibia with bone loss. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:783-9.
16. Papineau LJ, Alfageme A, Dalcourt JP, Pilon L. [Chronic osteomyelitis: Open excision and grafting after saucerization (author's transl)]. *Int Orthop.* 1979;3:165-76.
17. Tu YK, Yen CY, Yeh WL, Wang IC, Wang KC, Ueng WN. Reconstruction of posttraumatic long bone defect with free vascularized bone graft: Good outcome in 48 patients with 6 years' follow-up. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:359-64.
18. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253-9. Epub 2006/03/30.
19. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, de Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82:655-8.
20. Oh JK, Bae JH, Oh CW, Biswal S, Hur CR. Treatment of femoral and tibial diaphyseal nonunions using reamed intramedullary nailing without bone graft. *Injury.* 2008;39:952-9. Epub 2008/06/24.