



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA
PREVENCIÓN DE INFECCIONES ÓSEAS**

**Autor: Sandra Prieto Gutiérrez
Tutor: Sandra Sánchez Salcedo
Convocatoria: Febrero**

RESUMEN

Las infecciones óseas tienen una alta prevalencia en la actualidad, siendo la osteomielitis una de las principales causas de reingreso hospitalario tras una intervención quirúrgica en la que se utiliza un implante. Este trabajo se basa en la revisión del tema, centrándonos tanto en las causas que producen esta enfermedad, como en las medidas terapéuticas más habituales para tratar una infección ósea provocada por *S.aureus*, ya que es el patógeno más frecuente. Tras enumerar las limitaciones del uso tradicional de antibióticos frente a los diferentes tipos de osteomielitis, abordaremos la utilización de distintos biomateriales para la profilaxis y el tratamiento de la misma, centrándonos en especial en aquellos que poseen una superficie zwitteriónica, en el uso de los iones inorgánicos, así como en aquellos biomateriales que alojan en sus estructuras porosas antibióticos para una terapia más local. Se ofrecerá una visión objetiva de los mismos, enumerando ventajas y limitaciones de todos ellos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Una infección es la invasión de gérmenes o microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican en el cuerpo causando una enfermedad. Los huesos, como cualquier otro órgano o tejido del cuerpo humano, pueden llegar a infectarse. La osteomielitis es una infección ósea causada por bacterias, principalmente, por *Staphylococcus aureus*, aunque en algunos casos, también puede ser provocada por hongos.

[\[1\]](#)

Causas:

- Inoculación directa. Las bacterias u otros microorganismos pueden alcanzar el hueso a través de fracturas abiertas u objetos contaminados que perforan el hueso. La disminución en el suministro de sangre a órganos o tejidos (isquemia) pueden causar osteomielitis o incluso, puede formarse debajo de las úlceras por presión profunda.
- Vía hematógena. La infección puede empezar en otra parte del cuerpo y propagarse al hueso a través del torrente sanguíneo. En este caso, suele producirse en los extremos de los huesos de la pierna y el brazo en los niños y en la columna vertebral (vértebras) en los adultos, especialmente en los ancianos.

- Por extensión de un foco séptico contiguo. La infección se extiende al hueso al cabo de varios días o semanas. Esto ocurre sobre todo en personas mayores. Puede comenzar en una zona dañada por un traumatismo o un procedimiento quirúrgico, por radioterapia o por cáncer, o en una úlcera cutánea (especialmente en el pie) causada por mala circulación o diabetes.
- Tras una cirugía. Tras implantar quirúrgicamente una pieza de metal, las bacterias y los hongos pueden ser transportados al área ósea que rodea la prótesis articular. Esto es más probable si la intervención se realiza después de una lesión o si se colocan varillas o placas de metal en el hueso.[\[2\]](#)

Según la causa, el sujeto y la zona afectada, existen ciertas especies de microorganismos más propensas a producir dicha infección. Esto será de gran ayuda, más tarde, para seleccionar un tratamiento inicial, cuando la única información conocida es la situación clínica del paciente.

Vía hematológica	Gérmenes más frecuentes
Joven anteriormente sano	<i>Staphylococcus aureus</i> es el más frecuente. Menos frecuentes: enterobacterias, <i>Streptococcus spp.</i>
Anemia drepanocítica	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Usuario de droga vía parenteral (UDVP)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterobacilos, <i>Candida spp.</i>
Por contigüidad, o inoculación directa.	Gérmenes más frecuentes
Úlcera de decúbito o isquemia vascular	Infección polimicrobiana: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , enterobacterias, anaerobios.
Infección odontogena	Bacterias anaerobias de la orofaringe, <i>Actinomyces</i> .
Fractura abierta o tras cirugía	Infección polimicrobiana: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaerobios.
Mordedura	<i>Pasteurella multocida</i> (mordedura animal), <i>Eikenella corrodens</i> (mordedura humana), solas o asociadas a <i>S.aureus</i> y/o anaerobios de la orofaringe.
Prótesis o materiales de osteosíntesis	<i>Staphylococcus aureus</i> ., enterobacterias, anaerobios.

Tabla I. Vías de contagio por los microorganismos más frecuentes. [\[3\]](#)

Clasificación:

Podemos clasificar las osteomielitis en función de diversos factores como:

Según su evolución:

- Aguda. Es más común en niños. La enfermedad se desarrolla en un período de dos semanas desde la invasión del microorganismo.
- Crónica. Se produce cuando una osteomielitis aguda no se ha tratado de forma adecuada. Se desarrolla en un período superior a dos meses y suele ser más predominante en adultos. [3]

Según su extensión anatómica:

- Estadio I: Osteomielitis medular, se refiere a una metástasis hematogena en la médula.
- Estadio II: Osteomielitis superficial, es la invasión del periostio a partir de una infección contigua.

Ambas, pueden evolucionar a los siguientes:

- Estadio III: Osteomielitis localizada. Se caracteriza por la existencia de un secuestro de hueso cortical bien delimitado, que puede extraerse sin comprometer la estabilidad del hueso.
- Estadio IV: Osteomielitis difusa, en el que la infección se extiende por la totalidad o la mayor parte de la sección del hueso. En este estadio el hueso es inestable por la misma infección o a consecuencia del amplio desbridamiento quirúrgico que exige el tratamiento. [4]

Diagnóstico:

Basado en:

- Clínica.

El paciente muestra un dolor continuo e inespecífico en la zona. Suele adoptar una actitud antiálgica, es decir, tiene a colocar su miembro, en posiciones en las que éste no le produzca ninguna molestia, para evitar esa sensación de dolor. La zona afectada presenta inflamación en la mayoría de los casos y el sujeto sufre fiebre, irritabilidad e incluso una pérdida notoria de peso.

- Laboratorio.
 - Aumento de VS y proteína C.
 - Leucocitosis elevada.
 - Hemocultivo.
 - Estudio microbiológico del material obtenido en la punción ósea de la zona afectada.
- Imagen.
 - Radiografía. En la fase inicial, sólo presenta signos indirectos, como el aumento de partes blandas. Sin embargo, en la osteomielitis crónica, es bastante clara. Veremos un agujero que se corresponde con la destrucción ósea.
 - Gammagrafía. Identifica secuestros y abscesos. Más sensitiva con Tc (tecnecio). Confirmaremos con una gammagrafía con Ga (galio).
 - Resonancia. Permite evaluar las lesiones óseas articulares y de partes blandas adyacentes. Detección precoz de inflamación. [5]



Ilustración 1: Radiografía de tibia y peroné donde se observa una destrucción ósea. [6]

Tratamiento:

El éxito depende de un diagnóstico precoz, una selección antibiótica correcta y el cumplimiento terapéutico adecuado. De esta manera, se minimiza el riesgo de una evolución hacia la cronicidad y complicaciones, mejorando el pronóstico de la enfermedad.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

El tratamiento antibiótico sería la primera opción para tratar la osteomielitis. La terapia antimicrobiana inicial es generalmente empírica, seleccionando el antibiótico en función de la edad y la patología de base del paciente, que permiten suponer el agente infeccioso más frecuente para esa situación (como vimos anteriormente en la Tabla I).

En la osteomielitis aguda es conveniente iniciar el tratamiento antibiótico dentro de las primeras 72 h de evolución clínica, cuando el hueso aún conserva la irrigación. Sin embargo, es imprescindible obtener antes las muestras necesarias para los estudios microbiológicos.

Según la situación clínica, el tratamiento antibiótico podría ser:

En el caso de una **osteomielitis hematógena** en un adulto con o sin inmunodepresión se administrará Cloxacilina 2g/4h iv, asociada a Cefotaxima 2g/8h iv o Ceftriaxona 1g/12 h iv. Si la prevalencia de SARM en el área es alta o la infección es grave, se debe sustituir Cloxacilina por Linezolid 600 mg/12h iv o Daptomicina 6-10 mg/kg/día iv. Si el paciente es un niño, las concentraciones de Cloxacilina serían de 150-200 mg/kg/día repartidos en 6 dosis. [7]

El tratamiento será idéntico al anterior en una **osteomielitis secundaria a una fractura abierta**.

Cuando nos encontremos ante un paciente **UDVP** con osteomielitis la asociación será con Ceftazidima 2g/8h iv. El resto del tratamiento no varía.

El tratamiento inicial empírico de la **infección aguda por una prótesis o material de osteosíntesis** puede hacerse con la asociación de Daptomicina 6-10 mg/kg/día iv, Linezolid 600 mg/12h iv o Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h iv con Ceftazidima 1-2 g/8 h iv. El tratamiento de la infección crónica puede hacerse con la asociación de Levofloxacino 500 mg/día oral con Rifampicina 600 mg/día oral o con Linezolid 600 mg/12h oral solo o asociado a Rifampicina 600 mg/día oral.

Ante una **osteomielitis secundaria a una herida por mordedura** la elección principal será Amoxicilina-Clavulánico 2- 0,2g/6-8h iv, Ertapenem 1g/12-24h iv, Meropenem 0,5 -1g/6h iv, Piperacilina-Tazobactam 4- 0,5g/6-8h iv o Tigeciclina 100 mg iv seguido de 50 mg/12h iv o bien las asociaciones de Ceftriaxona 2g/día iv o Cefotaxima 2g/8h iv con Metronidazol 500 mg/8-12h oral o iv. [4]

El tratamiento inicial de la osteomielitis debe realizarse con antibióticos parenterales para asegurar una adecuada concentración de antibiótico en el hueso. En todos los casos, si la evolución es favorable, es decir, si el paciente está afebril y los síntomas y signos de inflamación estén en remisión, el tratamiento puede pasarse a vía oral a partir de la primera y segunda semanas. [8]

Cuando se dispone del resultado de los cultivos se modificará la terapia antibiótica en función de la sensibilidad del microorganismo aislado. En caso de que los cultivos sean negativos, y si el paciente evoluciona bien con la terapia empírica, se mantendrá la misma hasta completar el tratamiento. En el caso de observar una mala evolución en el paciente, debe considerarse realizar nuevas pruebas diagnósticas: biopsia del hueso para histología y cultivos, y técnicas de imagen buscando la presencia de zonas abscesificadas que requieran drenaje quirúrgico. La duración del tratamiento de la osteomielitis aguda se mantiene entre 4 y 6 semanas. La osteomielitis vertebral debe tratarse durante 6-8 semanas. En caso de infección aguda de una prótesis, después de la limpieza quirúrgica, el tratamiento se prolonga un mínimo de 6 semanas. La duración del tratamiento de la osteomielitis crónica no está bien establecida; en general se utilizan pautas de 4-6 meses de duración. [5]

Sin embargo, en la actualidad, la principal limitación del tratamiento antibiótico es la aparición de resistencias a los mismos. Esto puede ser debido, entre otras causas, al mal uso de los antibióticos en la población. Cuando las bacterias se hacen muy resistentes a los antibióticos, la infección no remite y se pueden llegar a producir complicaciones más graves.

OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento en el tejido óseo presenta una especial dificultad, debido a que es un área con trastornos de la circulación linfática y sanguínea. Esto tiene como consecuencia una disminución de vitalidad en esta zona, además de una falta de tendencia a la cicatrización. Además, la persistencia de las fístulas abiertas durante largo tiempo produce una infección mixta de los tejidos por gérmenes, que se vuelven en numerosos casos resistentes a los antibióticos, haciendo inútil la utilización de los mismos, como vimos anteriormente.

Por todo ello, en ciertas ocasiones, es necesario asociar a este tratamiento una intervención quirúrgica adecuada que permita obtener, si no una herida totalmente estéril, por lo menos con una cantidad de gérmenes muy escasa y haciendo que los tejidos que rodeen a la zona operatoria estén dotados de una buena vascularización y sean capaces de destruir la escasa infección que todavía persistiera en la herida.

El tratamiento quirúrgico está indicado en los niños con osteomielitis hematógena que desarrollan un absceso subperióstico o intraóseo. Este procedimiento puede hacerse por punción bajo control radiológico o cirugía abierta. En los casos en que el absceso sea

secundario a infección contigua, por inoculación directa u osteomielitis crónica, es obligado realizar cirugía abierta con desbridamiento quirúrgico.

En caso de osteomielitis de un hueso largo en estadios II, III o IV y en estadio I si la fiebre persiste al tercer o cuarto día de tratamiento antibiótico o se documenta la existencia de un absceso (intramedular, subperióstico u osifluente), es necesario drenar el pus (cirugía o aspiración percutánea), desbridar el tejido desvitalizado (exéresis del sequestro óseo), llenar el espacio muerto y revascularizar el área con colgajos musculares o musculocutáneos. Para llenar este espacio, en la actualidad se suelen utilizar biomateriales que veremos más adelante.

En pacientes con osteomielitis crónica refractaria a la cirugía y al tratamiento antibiótico y en caso de osteomielitis secundaria a insuficiencia vascular, puede ensayarse la oxigenoterapia hiperbárica. Sin embargo, a menudo la única solución es el tratamiento supresivo con antibióticos mantenidos durante meses o años o la amputación (si existe isquemia importante). [4]

OBJETIVOS

El propósito de este trabajo es la recopilación bibliográfica de los tratamientos actuales, así como de las medidas preventivas utilizadas en la actualidad para las infecciones óseas. Reflejaremos cómo los nuevos tratamientos con biomateriales consiguen paliar las limitaciones de las terapias antimicrobianas tradicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de las infecciones óseas y las diferentes terapias antimicrobianas utilizadas para tratar las mismas. Para ello se hizo una búsqueda de artículos científicos en la base de datos Pubmed, sciencedirect.com, Goggle académico, etc. empleando como palabras clave para ello: << Antimicrobial therapy infection bone >>. Después se realizó una estricta selección de dichos artículos debido a la gran variedad de los resultados obtenidos, centrándonos para ello en la fecha de publicación y el índice de impacto de la revista en la que se publicaron. Además de esto, se recopiló información de diferentes organismos y estudios como se detalla en la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la colonización inicial, las bacterias proliferan con rapidez y se unen en comunidades denominadas biofilms, los cuales comprometen críticamente la funcionalidad del implante en sí. Una vez que se ha establecido una biopelícula bacteriana madura, las terapias médicas convencionales basadas en la administración sistémica de antibióticos no son eficaces y la eliminación de implantes a menudo es la única posibilidad de erradicar la infección. Esto causa una elevada morbilidad y sufrimiento para el paciente, además de suponer un elevado coste para los sistemas nacionales de salud.

En la actualidad, se recurre cada vez con más frecuencia a las terapias con biomateriales para prevenir la infección y evitar las complicaciones que esta supone. A continuación, veremos algunas de las estrategias más habituales utilizadas para la prevención y para el tratamiento de las infecciones óseas.

1. FUNCIONALIZACIÓN DE SUPERFICIES ZWITTERION PARA EVITAR LA ADHESIÓN BACTERIANA.

Existen superficies biocerámicas cuyo objetivo es la reducción tanto del grado de unión de las bacterias, como de la proliferación de las mismas. Actualmente, la *zwitterionización* de materiales biocerámicos es una de las estrategias utilizadas para conseguir estas superficies antiadhesivas bacterianas. La imposibilidad de formar biofilms por parte de las bacterias, disminuye a su vez el riesgo de infección y las siguientes complicaciones.

Se han sintetizado diferentes polímeros zwitteriónicos, siendo algunos ejemplos, el poli(sulfobetaina metacrilato zwitteriónico de cadena larga) conocido como pSBMA zwitteriónico, el cual consigue su capacidad antiadhesiva gracias a una hidratación intrínseca muy fuerte, a través de interacciones electrostáticas, o bien el pOEGMA, cuyo nombre químico es poli(oligo (etilenglicol) metil éter metacrilato), que establece interacciones de enlaces de hidrógeno con las que consigue crear una superficie efectiva no adherente. [9]

Una de las nuevas biocerámicas de tipo *zwitteriónico* que se han desarrollado es la SBA-15 nanoestructurado con doble capacidad antibacteriana para el tratamiento de infecciones de implantes óseos. La naturaleza *zwitteriónica* intrínseca de la superficie, le proporciona la capacidad antiadhesiva bacteriana, inhibe la adhesión de bacterias que sería la primera etapa de la infección en implantes óseos, mientras que el potencial bactericida es el resultado de su capacidad para alojar fármacos antibióticos en los mesoporos, erradicando así a las bacterias en los alrededores del implante.

El SBA-15 *zwitteriónico* se ha preparado usando un alcoxisilano que porta grupos amina primaria y secundaria (*N*- (2-aminoetil) -3-aminopropil-trimetoxisilano, DAMO). La superficie del SBA-15 ha sido provista con pares *zwitteriónicos* ($-\text{NH}_3^{\oplus} / -\text{SiO}^{\ominus}$ y $\text{NH}_2^{\oplus} / -\text{SiO}^{\ominus}$) siguiendo una ruta de cocondensación. De esta forma se obtiene una biocerámica capaz de disminuir en un 99,9% de la adhesión bacteriana en comparación con la sílice SBA-15 pura, como se deriva de las pruebas de adhesión *in vitro* con *S. aureus*. Esta enorme capacidad de inhibición bacteriana no ha sido reportada previamente para ninguna biocerámica mesoporosa al pH fisiológico de 7.4 y se logra debido a la presencia de cantidades muy pequeñas de agente de funcionalización. [10]

Los ensayos de carga y liberación de cefalexina indican que la muestra *zwitteriónica* es capaz de liberar moléculas de antibióticos durante largos periodos de tiempo, llegando incluso a los 15 días.

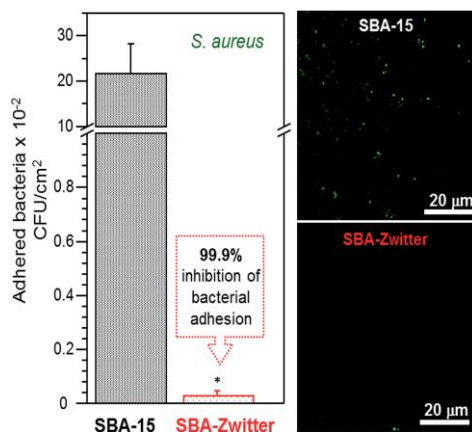


Ilustración 2:

Izquierda : recuento de unidades formadoras de colonias de *S. aureus* después de 90 minutos de cultivo en superficies SBA-15 y SBA-Zwitter. Significación estadística: * $p < 0.01$. **Derecha :** micrografías de fluorescencia confocal de *S. aureus* adherido sobre superficies SBA-15 y SBA-Zwitter después de la tinción con Baclight® Kit™. [10]

Tras comprobar la capacidad de regeneración ósea que poseían las superficies biocerámicas mesoporosas, MSGs, denominadas así por sus siglas en inglés “Mesoporous Bioactive Glasses”, y las ventajas que tenía su estructura mesoporosa para incorporar fármacos en su interior, por su elevada superficie, se pensó que podía ser una gran idea hacer de estas superficies un material *zwitteriónico*, que además tuviese la capacidad de inhibir la adhesión bacteriana. [11] Por ello, con la incorporación de un aminoácido de Lisina (Lys) en una de sus cadenas laterales, se creó un nuevo MBG *zwitteriónico* nanoestructurado con esa doble capacidad. Se demostró que la interacción eficiente de estos pares *zwitteriónicos* en las superficies de MBG redujo la adhesión bacteriana hasta un 99,9% en comparación con los MBG no *zwitteriónicos*. [12]

El diseño de estos nuevos implantes óseos podría suponer un gran avance en el tratamiento de la osteomielitis, disminuyendo las tasas de infección después de la cirugía de implantación.

2. TRATAMIENTO CON LA INCORPORACIÓN DE IONES TERAPÉUTICOS.

La **composición química del hueso humano** consta de un **25%** de **agua**. Un **30 %** es **materia orgánica**, siendo el **colágeno** el principal componente. En las áreas de mayor grado de calcificación se encuentra la **osteonectina**, una proteína capaz de asociarse tanto con el colágeno como con las sales inorgánicas. Estos componentes aportan flexibilidad y resistencia a la tensión.

El **45%** restante, es **materia inorgánica**, constituida en su mayor parte por la hidroxiapatita. El colágeno actúa como base en la cual, nanométricos cristales planos de hidroxiapatita se unen para formar el hueso. Los minerales del hueso están también enriquecidos con algunos elementos sueltos para varias funciones metabólicas entre los que están los carbonatos, citratos, sodio, magnesio, fluoruros, cloruros y potasio. El principal papel de los minerales es dotar de dureza y rigidez al hueso. [13]

El tejido óseo humano tiene la capacidad de remodelarse a lo largo de la vida gracias a que los osteoclastos permiten la reabsorción del hueso para ello. De esta forma, los minerales que se encuentran en los huesos son intercambiados y reemplazados de manera constante junto con los componentes orgánicos. Los osteoblastos sintetizan la matriz ósea durante la formación del hueso y los osteocitos se responsabilizan del mantenimiento de la misma.

Al conjunto de estos procesos, se les conoce como **remodelación ósea**, y están regulados por diferentes agentes entre los que se incluyen los factores de crecimiento, hormonas y acciones de estrés. Además, algunos iones inorgánicos, como veremos a continuación, pueden actuar como cofactores enzimáticos, estimulando los efectos del metabolismo óseo durante la formación de tejido. [14]

Esta participación en las vías de señalización, junto con la similitud química que poseen con la fase inorgánica del hueso, hace que los iones metálicos sean atractivos en el uso como estrategia terapéutica en los campos de la ingeniería de tejidos duros y blandos.

El Calcio (Ca) y el Fósforo (P) son los principales componentes de la hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4\text{CO}_3)_6\text{OH}_2]$, por lo que desempeñan un papel esencial en la formación y resorción óseas. Es importante conocer la concentración específica de la matriz extracelular de estos iones, el mecanismo de su interacción con las células óseas y su efecto estimulante sobre la formación ósea para fabricar implantes con una cinética de liberación de iones adaptada y una respuesta biológica controlada en el entorno fisiológico.

Las concentraciones bajas (2-4 mmol) y medias (6-8 mmol) de Ca son adecuadas para la proliferación de osteoblastos, la diferenciación y la mineralización de la matriz extracelular, respectivamente, mientras que las concentraciones más altas de Ca (> 10 mmol) son citotóxicas. Además, el Ca extracelular interviene en la remodelación ósea activando los receptores de detección de Ca en las células osteoblásticas, lo que aumenta la expresión de factores de crecimiento similares a la insulina IGF-I o IGF-II, que regulan la proliferación de osteoblastos humanos.

El fosfato inorgánico estimula la expresión de la proteína Gla de la matriz (proteína inhibidora de calcificación), un regulador clave para la formación ósea, en células osteoblásticas cuando se agrega (10 mmol) al medio de cultivo celular.

El Silicio (Si) es indispensable para los procesos metabólicos asociados con la formación y calcificación del tejido óseo. Puede inducir la precipitación de hidroxiapatita. Además, en un estudio con ratas deficientes en Ca, el uso de suplementos de Si en la dieta causaba efectos positivos sobre la densidad mineral ósea, al reducir la resorción ósea. El ácido de ortosilicato (Si (OH)₄) a una concentración fisiológica de 10 μmol estimula la formación de colágeno I en células de osteoblastos humanos y estimula la diferenciación osteoblástica.

El Estroncio (Sr), puede acumularse en el hueso al intercambiarse con Ca en la red cristalina de hidroxiapatita, donde exhibe efectos beneficiosos sobre las células óseas y la formación de hueso in vivo, por lo que es un agente prometedor en el tratamiento de la osteoporosis. Los fármacos basados en estroncio, mejoran la cicatrización ósea, por lo que también ayuda en la curación de fracturas óseas. [\[15\]](#)

El Zinc (Zn) posee efectos antiinflamatorios. Además, estimula la formación de hueso in vitro mediante la activación de la síntesis de proteínas en las células de osteoblastos y el aumento de la actividad de ATPasa en el hueso. También muestra un efecto inhibitorio sobre la resorción ósea que inhibe la formación de células osteoclasticas en cultivos de médula de ratón. Formando parte de compuestos como ZnO ha demostrado un gran potencial como agente antibacteriano frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Esto podría atribuirse a que los factores antibacterianos que se liberan con la degradación de ZnO podrían reaccionar con los componentes de la envoltura bacteriana o los iones libres en la bacteria, restringiendo así el crecimiento de las bacterias o incluso matarlas. [\[16\]](#)

La plata (Ag) tiene propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, sin embargo, el uso de este ión presenta problemas de toxicidad. Por ello se han diseñado materiales como los AgNP, nanopartículas de plata. Se trata de racimos de átomos de plata con diámetros que van de 1 a 100 nm. Los AgNP se han vuelto muy interesantes para aplicaciones médicas debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, biocompatibles y favorecedoras de la curación de heridas. En comparación con los iones de plata, los AgNP tienen mayores relaciones de área superficial a volumen, mayor eficacia contra las bacterias y, lo que es más importante, una menor toxicidad para los seres humanos. Su capacidad antimicrobiana se puede atribuir a los siguientes mecanismos: el daño de las membranas bacterianas; la inhibición de las replications de ADN, la síntesis de proteínas y la actividad enzimática y por último, la alteración de la respiración celular. En comparación con los antibióticos tradicionales, los AgNP tienen una actividad antibacteriana de un espectro más amplio. Además, existe una resistencia bacteriana extremadamente rara a los AgNP, lo que sugiere la presencia de múltiples mecanismos bactericidas que actúan en sinergia. Esta propiedad incluso confiere a los AgNP la capacidad de eliminar la biopelícula formada por bacterias resistentes a los antibióticos, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. [17]

El Cobre (Cu) promueve efectos sinérgicos estimulantes cuando se asocia al factor de crecimiento angiogénico FGF-2, desempeñando un papel significativo en la angiogénesis. El Cu estimula la proliferación de células endoteliales humanas e induce un aumento en la diferenciación de las células madre mesenquimales hacia el linaje osteogénico. Cu^{2+} a una concentración de $10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ también ha demostrado inhibir la actividad de los osteoclastos. Además, la incorporación de este metal en biomateriales, como es el caso de CuGB, les otorga una capacidad bactericida a los biovidrios que no aparece en la ausencia de éstos. Pese a que la capacidad bactericida es mayor en aquellos biomateriales en los que se ha incorporado plata, frente a los que contienen cobre, éste último es menos tóxico para los seres humanos. Por ello y sumado al hecho que el cobre es aproximadamente diez veces más barato que la plata, se recomienda continuar con el estudio de la incorporación de cobre en biomateriales para otorgar propiedades antibacteriales. [18]

Un implante de Magnesio (Mg) disminuye la adhesión bacteriana y evita la formación de biofilms. Esto puede ser debido a que el Mg interactúa con las integrinas de las células de los osteoblastos, que son responsables de la estabilidad y la adhesión, y por la alcalinidad local causada tras la degradación del Mg. Además, el Mg puro presenta propiedades *in vivo* antibacterianas frente a la osteomielitis inducida por *S.aureus* resistente a meticilina y mejora la formación de hueso nuevo alrededor del implante. Por estas características, el Mg podría utilizarse para prevenir infecciones asociadas a implantes. Se observó que la depleción de Mg da como resultado un deterioro del crecimiento óseo, un aumento de la resorción ósea y la pérdida de hueso trabecular, lo que subraya el importante papel que desempeña el Mg en el metabolismo óseo. [19]

En resumen, todos los iones metálicos mencionados tienen un gran potencial para ser utilizados como agentes terapéuticos liberados por implantes quirúrgicos para mejorar la capacidad antibacteriana de dichos implantes, la osteogénesis y, en algunos casos, la angiogénesis.

3. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN BIOMATERIALES PARA LA INFECCIÓN.

Otra opción terapéutica para afrontar la osteomielitis, sería la administración local de compuestos antimicrobianos, utilizando para ello, un biomaterial como vehículo, que les garantice el acceso a la zona exacta.

El cemento óseo de polimetacrilato de metilo (PMMA) es el biomaterial de referencia en este ámbito, ya que se ha utilizado durante más de 35 años tanto para la profilaxis como para la terapia.

Estos cementos óseos de PMMA suelen contener antibióticos como gentamicina o tobramicina en dosis bajas (0,5-1 g por 40 g de cemento), que son suficientes para la profilaxis. Sin embargo, para aplicaciones terapéuticas en la osteomielitis, se ha diseñado un nuevo formato. Septopal es una cadena comercial que tiene disponibles perlas de PMMA impregnadas con gentamicina (7,5 mg de gentamicina/perla) las cuales se han utilizado con éxito para el tratamiento de la infección, aunque este material actualmente no está aprobado en muchos países, incluidos EE. UU. [20]

Una de las limitaciones de este biomaterial, es que algunos antibióticos son incompatibles con el PMMA porque son lábiles al calor y no pueden resistir la reacción de polimerización exotérmica. Otros antibióticos, incluida la rifampicina, son incompatibles con PMMA debido a su capacidad para eliminar radicales libres y perjudicar la polimerización de PMMA. A esto se le suma que el PMMA es un biomaterial no degradable, en consecuencia, debe ser eliminado después de la gestión de la infección, ya que podría afectar la curación del defecto óseo desbridado. Además, el PMMA podría favorecer la colonización bacteriana, ya que en algunos estudios clínicos se produjo esta colonización bacteriana de los espaciadores de PMMA cargados de antibióticos durante los procedimientos de artroplastia de intercambio en dos etapas. [21]

Para solventar estas limitaciones, se comenzaron a utilizar clínicamente materiales biodegradables y reabsorbibles donde destacan algunos como el sulfato de calcio (CS), los fosfatos de calcio, la matriz ósea desmineralizada y el aloinjerto óseo.

Estos sistemas de administración de antibióticos tienen ventajas sobre el PMMA, ya que pueden llevar una gama más amplia de antibióticos y no necesitan una segunda cirugía para eliminarlos. [22]

Otros materiales biodegradables que se han usado clínicamente durante los últimos años para la administración local de antibióticos son, el vidrio bioactivo, los fosfatos de calcio, los implantes de colágeno, la matriz ósea desmineralizada y el aloinjerto óseo. [23]

Uno de los últimos avances en el tratamiento de anomalías óseas, sería la impresión tridimensional de biomateriales (3D). Estas biocerámicas tridimensionales se han diseñado desde el enfoque de la bioingeniería regenerativa ortopédica con el uso de las tecnologías de impresión tridimensional, y han resultado ser unos sistemas prometedores de administración de fármacos, conocidos por sus siglas en inglés como DDS (Drug delivery systems).

Este éxito es debido a su rápida acción y a que permiten un tratamiento orientado para el paciente de manera más individualizada, gracias a sus parámetros fisicoquímicos ajustables, que incluyen mesoporosidad, tasa de liberación de carga a través de la composición del material y una administración localizada y controlada de agentes terapéuticos a los tejidos enfermos con una mínima respuesta inmunogénica o citotóxica y la reabsorción completa del vehículo de entrega en sí. [24]

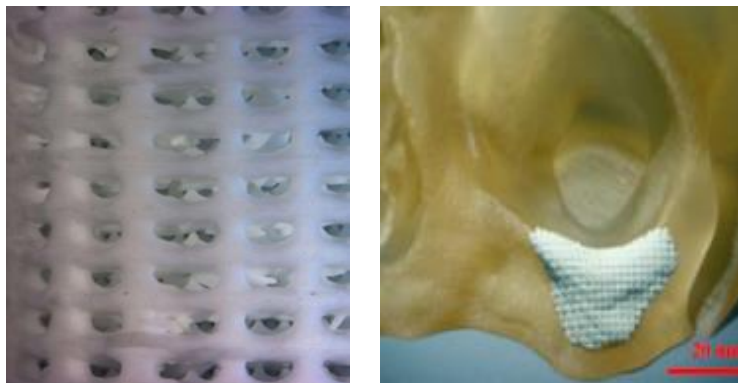


Ilustración 3: [\[24\]](#)

Partes de vidrios bioactivos obtenidos por impresión tridimensional.

Izquierda: estructura tridimensional cilíndrica.

Derecha: Implante óseo personalizado.

Las biocerámicas mesoporosas (MBG) que vimos en el apartado 1, son materiales excelentes para emplear como base para los andamios 3D. Esto es gracias a algunas de sus propiedades como el tamaño de poro, que permite la introducción de fármacos en su interior, el área de superficie, su simetría y la capacidad de modificación de superficie. [\[25\]](#)

Su característica estructura interna mantiene esa mesoporosidad ordenada durante el procesamiento y la fabricación del andamio, así como durante la inclusión de los elementos terapéuticos, sin alterarse. Por lo tanto, este material se puede cargar con biomoléculas y a su vez con los iones que vimos en el apartado 2, los cuales ejercen un efecto sinérgico en el tratamiento. Gracias a esta impresión tridimensional, se puede adaptar al tejido óseo que deseemos, como se ve en la Ilustración 3b. Y por último serían un material biodegradable, por lo que no se precisa otra cirugía para su extracción.

Con todo lo anterior, conseguimos un tratamiento más individualizado, y se disminuye el riesgo de infección asociada al implante, lo que supone una gran ventaja en el tratamiento de la osteomielitis. [\[26\]](#)

CONCLUSIONES

Con la confirmación del diagnóstico sobre una osteomielitis, el primer paso de la terapia será la administración local de antibióticos durante los primeros días. Si la evolución no es favorable, se deberá recurrir al uso de nuevas técnicas con biomateriales ya que han demostrado tener unas tasas de éxito frente a la infección muy prometedoras. De esta forma conseguiríamos reducir los costes en los sistemas nacionales de salud que se originan por las complicaciones posteriores provocadas por un tratamiento deficiente de estas patologías.

Sin embargo, actualmente, este sigue siendo un terreno en el que quedan muchos materiales y técnicas por descubrir, por lo que debemos seguir trabajando en ello, desde la profilaxis, para conseguir reducir notablemente las cifras de pacientes que ingresan en nuestros hospitales a causa de una infección ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. U. S. National Library of Medicine. MedLine Plus – Enciclopedia médica – Osteomielitis.
2. Steven Schmitt, MD, Associate Professor of Medicine; Head, Section of Bone and Joint Infections, Department of Infectious Disease, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine. Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. Infecciones de las articulaciones y los huesos. Osteomielitis.
3. Rodríguez Hernández J., Palomino Nicás J., Jiménez Mejías M.E., Pachón Díaz J. Osteomielitis en pacientes no inmunodeprimidos. Aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Medicine*. 1998; 7(75):3492-9.
4. Mensa J., Gatell J.M., J. E. García-Sánchez, E. Letang, E. López-Suñé, F. Marco. Guía terapéutica antimicrobiana 2014 Editorial Antares. Capítulo 3: Etiología, exploraciones y tratamiento empírico de síndromes de causa infecciosa. Osteomielitis, Pág 617-622.
5. John Hatzenbuehler, y Thomas J. Pulling. Maine Medical Center, Portland, Maine Diagnosis and Management of Osteomyelitis. *American Family Physician*. 2011 noviembre 1;84(9):1027-1033.
6. Alejandra Anahí Jacobo Gutiérrez. Osteomielitis, artritis séptica y tuberculosis osteoarticular. https://es.slideshare.net/jacoboanahi/osteomielitis-artritis-septica-y-tuberculosis-osteoarticular?qid=a9283010-ffca-4cbf-bfc4-ff95fbac5526&v=&b=&from_search=1
7. T. Hernández Sampelayo Matos, S. Zarzoso Fernández, M. L. Navarro Gómez, M.M. Santos Sebastián, F. González Martínez, J. Saavedra Lozano Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación española de pediatría (AEP): Infectología pediátrica. Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón (Madrid). <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/osteomielitis.pdf>
8. D. Fernández-Yruega. Tratamiento de la osteomielitis crónica. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, Vol. 48. Núm. 1. (2004).
9. G. Cheng, Z. Zhang, S. Chen, J.D. Bryers, S. Jiang. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation on zwitterionic surfaces. *Biomaterials*, Volume 28, Issue 29, 2007, 4192-4199.

10. Montserrat Colilla, Marina Martínez-Carmona, Sandra Sánchez-Salcedo, M. Luisa Ruiz-González, José M. González-Calbet and María Vallet-Regí. A novel zwitterionic bioceramic with dual antibacterial capability. *Journal of Materials Chemistry B*, 2 (34). pp. 5639-5651. ISSN 2050-750X
11. M. Vallet-Regí. Ordered Mesoporous Materials in the context of Drug Delivery Bone Tissue engineering. *Chemistry - A European Journal*, August 7, 2006, Volume 12, Issue 23, Pages 5895–6179.
12. Sandra Sánchez-Salcedo, Ana García y María Vallet-Regí. Prevention of bacterial adhesion to zwitterionic biocompatible mesoporous glasses. *Acta Biomaterialia*, Volume 57, 15 July 2017, Pages 472-486.
13. Bernabéu Martínez, E. 1 López-Oliva Muñoz, F. 2 Larena Pellejero, A. 3 Tur Gil, A. 3 de la Piedra Gordo, M^a. C. 4 Montero Escobar, M. Estudio de la composición ósea para su apropiada regeneración con materiales implantados. *Patología del aparato locomotor* 2006 Vol. 4 N° 3: 202-207.
14. M. Vallet-Regí, J. M. González-Calbet. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progress in Solid State Chemistry*, Volume 32, Issues 1–2, 2004, Pages 1-31.
15. A. Hoppe, N. S. Güldal y A. R. Boccaccini. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive and glass-ceramics. *Biomaterials*, Volume 32, Issue 11, April 2011, Pages 2757-2774.
16. Shuai C, Zhou J, Gao D, Gao C, Feng P, Peng S. Functionalization of Calcium Sulfate/Bioglass Scaffolds with Zinc Oxide Whisker. *Molecules*. 2016 Mar 18;21(3):378.
17. Lu H, Liu Y, Guo J, Wu H, Wang J, Wu G. Biomaterials with Antibacterial and Osteoinductive Properties to Repair Infected Bone Defects. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, Volume 17, Issue 3: 334.
18. JA Pérez González. Síntesis de biovidrios por la técnica sol-gel con incorporación de metales y estudio de sus propiedades antibacteriales. 2012 repositorio.uchile.cl
19. Li Y, Liu G, Zhai Z, Liu L, Li H, Yang K, Tan L, Wan P, Liu X, Ouyang Z, Yu Z, Tang T, Zhu Z, Qu X, Dai K. Antibacterial properties of magnesium in vitro and in an in vivo model of implant-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec; 58(12): 7586–7591.

- 20.** Jason A. Inzana, Edward M. Schwarz, Stephen L. Kates, Hani A. Awad. Biomaterials approaches to treating implant-associated osteomyelitis. *Biomaterials*, Volume 81, Issue null, Pages 58-71.
- 21.** Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, Randau TM, Wimmer MD, Kohlhof H, et al. Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee. *BMC infectious diseases*. 2014;14:144.
- 22.** U. Gbureck, E. Vorndran, F.A Müller y J.E. Barralet. Low temperatura direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices. *Journal of Controlled Release*, Volume 122, Issue 2, 26 September 2007, Pages 173-180.
- 23.** T. A. G. Van Vught, J. Geurts, y J. J. Arts. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *BioMed Research International*, (2016). DOI: 10.1155/2016/6984656.
- 24.** Hossein E. Jazayeri, Martin Rodriguez-Romero, Mehdi Razavi, Mohammadreza Tahriri, Karan Ganjawalla, Morteza Rasoulianboroujeni, Mohammad H. Malekoshoraie, Kimia Khoshroo, y Lobat Tayebi. The cross-disciplinary emergence of 3D printed bioceramic scaffolds in orthopedic bioengineering. *Ceramics International*, Volume 44, Issue 1, January 2018, Pages 1-9.
- 25.** M. Vallet Regi, F. Balas, M. Colilla, M. Manzano. Bone-regenerative bioceramic implants with drug and protein controlled delivery capability. *Progress in Solid State Chemistry*, Volume 36, Issue 3, August 2008, Pages 163-191.
- 26.** A.J. Salinas, M. Vallet-Regí. Glasses in Bone Regeneration: a multiscale issue. *Journal of Non-Crystalline Solids*, Volume 432, Part A, 2016, Pages 9-14.