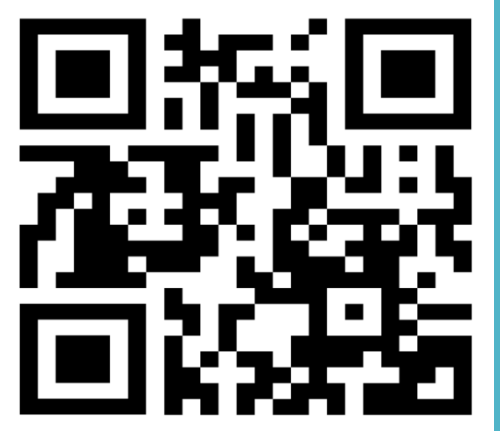




FÁRMACOS Y NANOMATERIALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES ÓSEAS (II)



LETICIA MORENO ARRIETA

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

FACTORES PREDISONENTES PARA LAS I. ÓSEAS

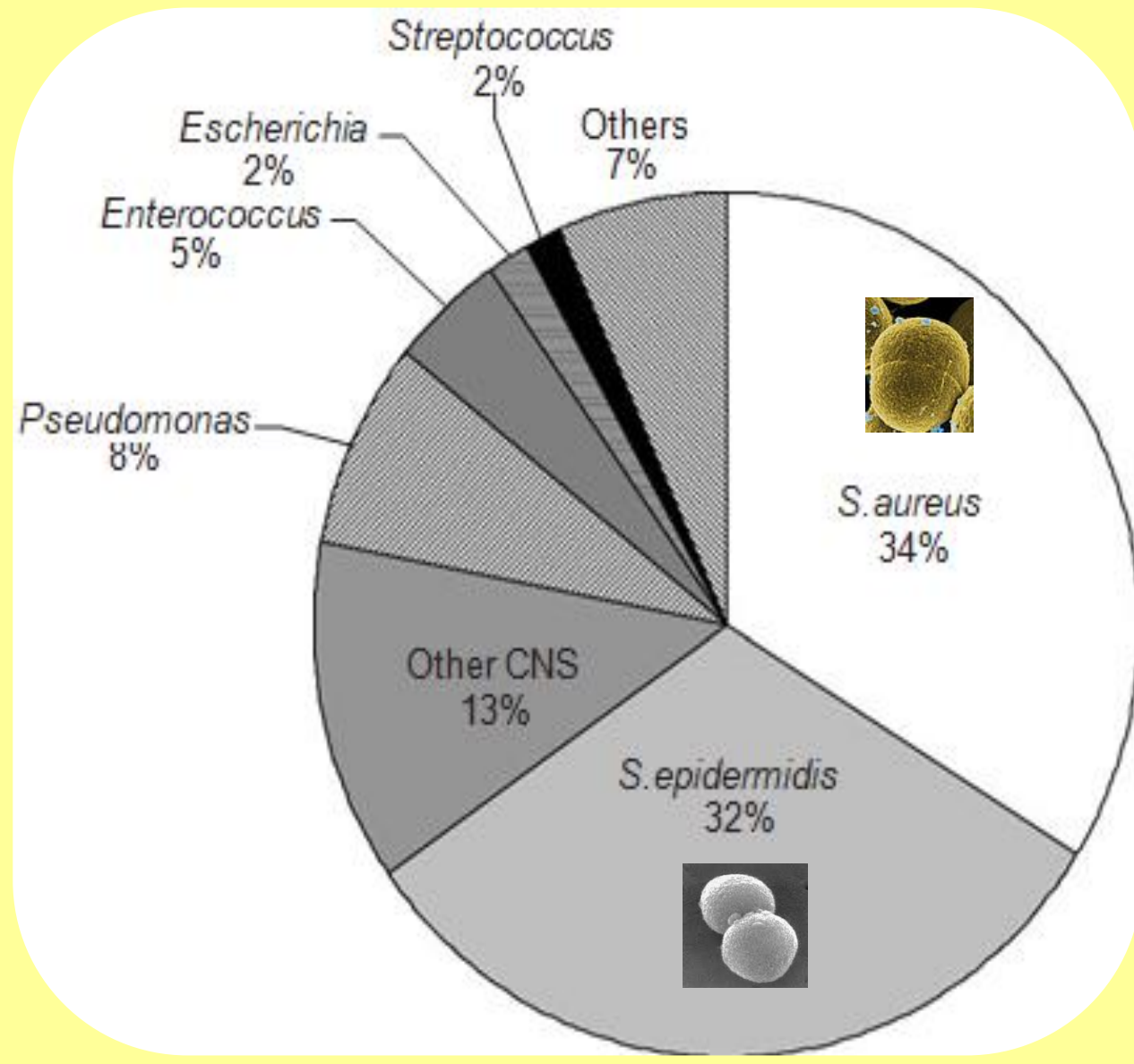
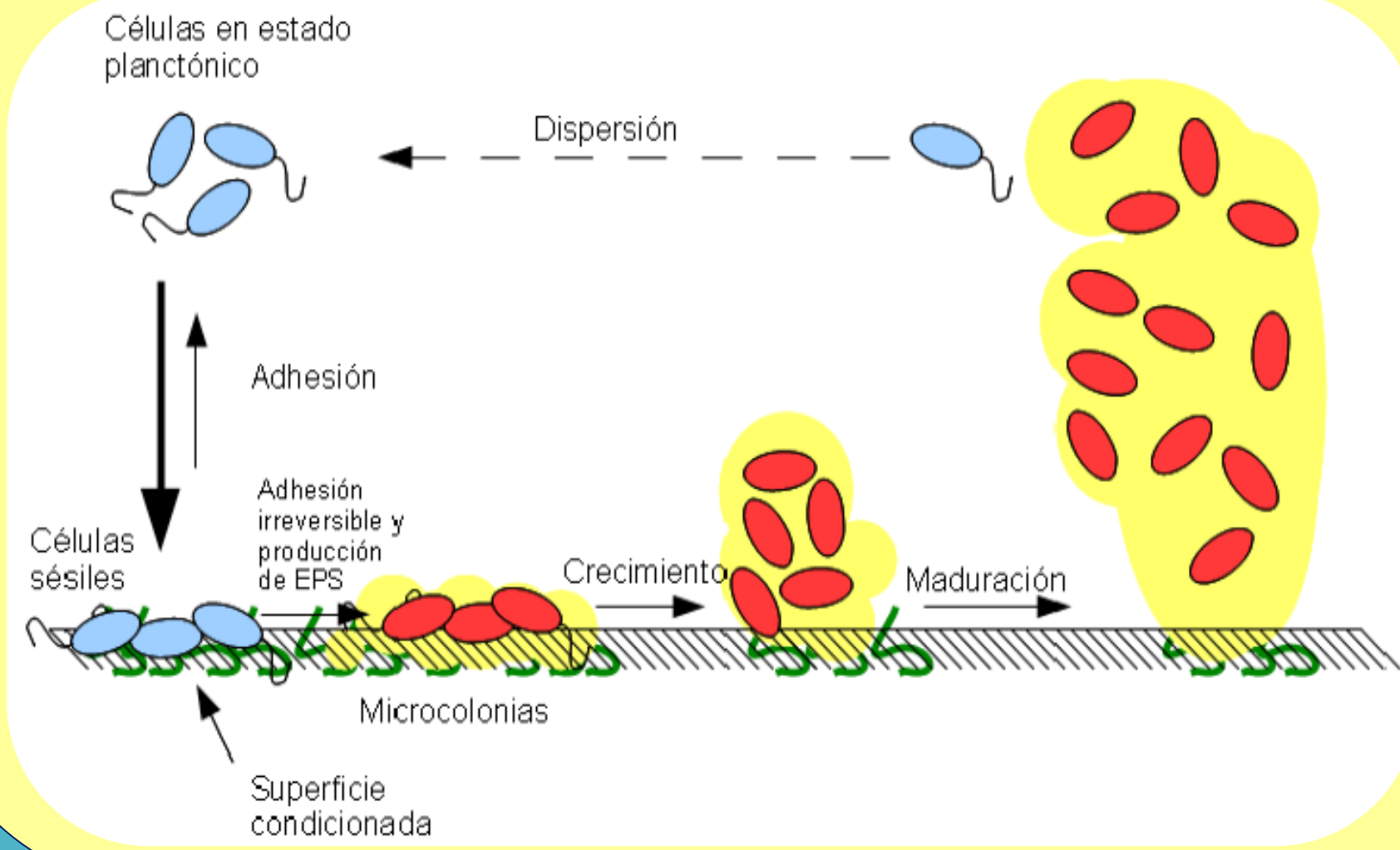
-Varones y niños -Huesos largos y articulaciones

-Ciertas enfermedades -Otros

INFECCIONES ÓSEAS MÁS GRAVES:

-Osteomielitis -Artritis séptica.

Evitar la colonización → actuar sobre el biofilm



S.aureus → coco gram positivo, anaeróbio facultativo, abundante en la flora humana. No tiene cápsula, no se mueve y no es esporulado. Produce catalasa, tiene diseminación nasal. Se une al hueso a través de adhesinas, y penetra por el cartílago (lesionado normalmente). Las adhesinas están codificadas por el icaADBC, alguna mutación altera la biopelícula. El PNSG producido por el locus ica, produce que la bacteria sea más resistente y los tratamientos cortos fracasen.

S.epidermidis → Estafilococo coagulasa negativo, forma parte de la piel. Produce infección en implantes y/o dispositivos. Mutaciones de ARNr 23 genera resistencias. Baja carga microbiana para producir la infección. La PIA, sintetizada por el locus ica, es importante para la infección, cualquier mutación afecta a la formación de la biopelícula. La ribo-impresión detecta grupos asociados a infección de implantes.

OBJETIVOS

- Identificación del microorganismo causantes.
- Evitar la aparición de formas más graves.
- Beneficio/ riesgo de los fármacos y biomateriales utilizados

METODOLOGÍA

Libros, tesis doctorales, artículos científicos, PubMed, Sciencedirect, Medline.



DIAGNÓSTICO

Hemocultivos, tinción de gram, cuadro clínico, PCR, VSG o pruebas complementarias: TAC, RM. Recogida de muestras e inoculación en cultivos sólidos, medios selectivos, caldos. Identificación del microorganismo causante: Catalasa, coagulasa, DNAsa, novobiocina, proteína A, o sistemas comerciales como API-Staph (Biomérieux©)

ANTIBIÓTICOS

- No penetran dentro de la biopelícula
- Se pueden inactivar por reacciones exotérmicas
- Vía IV normalmente -Duración: 3-4 semanas.
- Beta-lactámicos, glucopépticos, linezolid para resistencias y rifampicina para prótesis.
- Dosis según edad

COMBINADOS CON BIOMATERIALES

Sustancia o combinación de sustancias biocompatibles, naturales o sintéticas que no presentan efectos adversos al unirse a fluidos biológicos o tejidos vivos

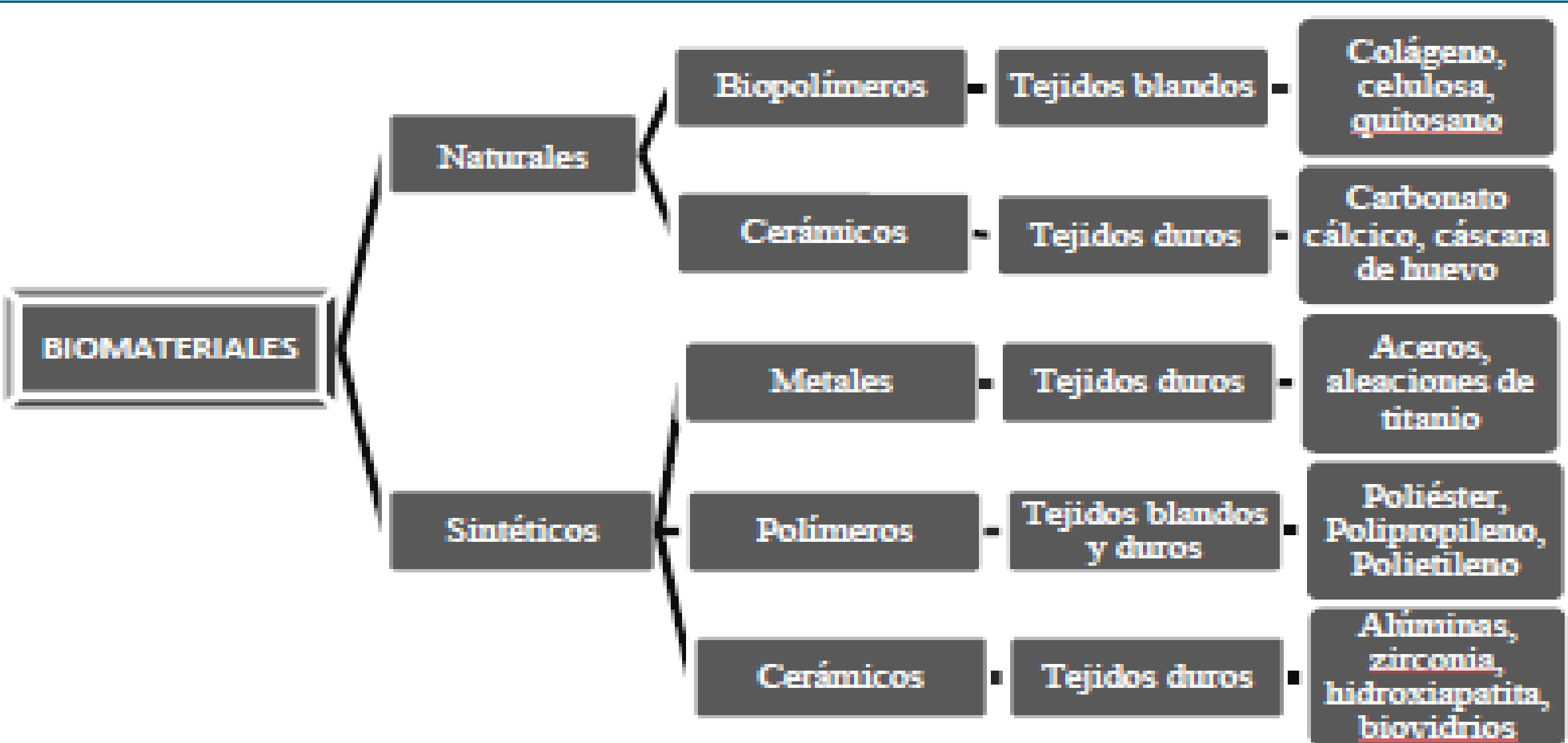
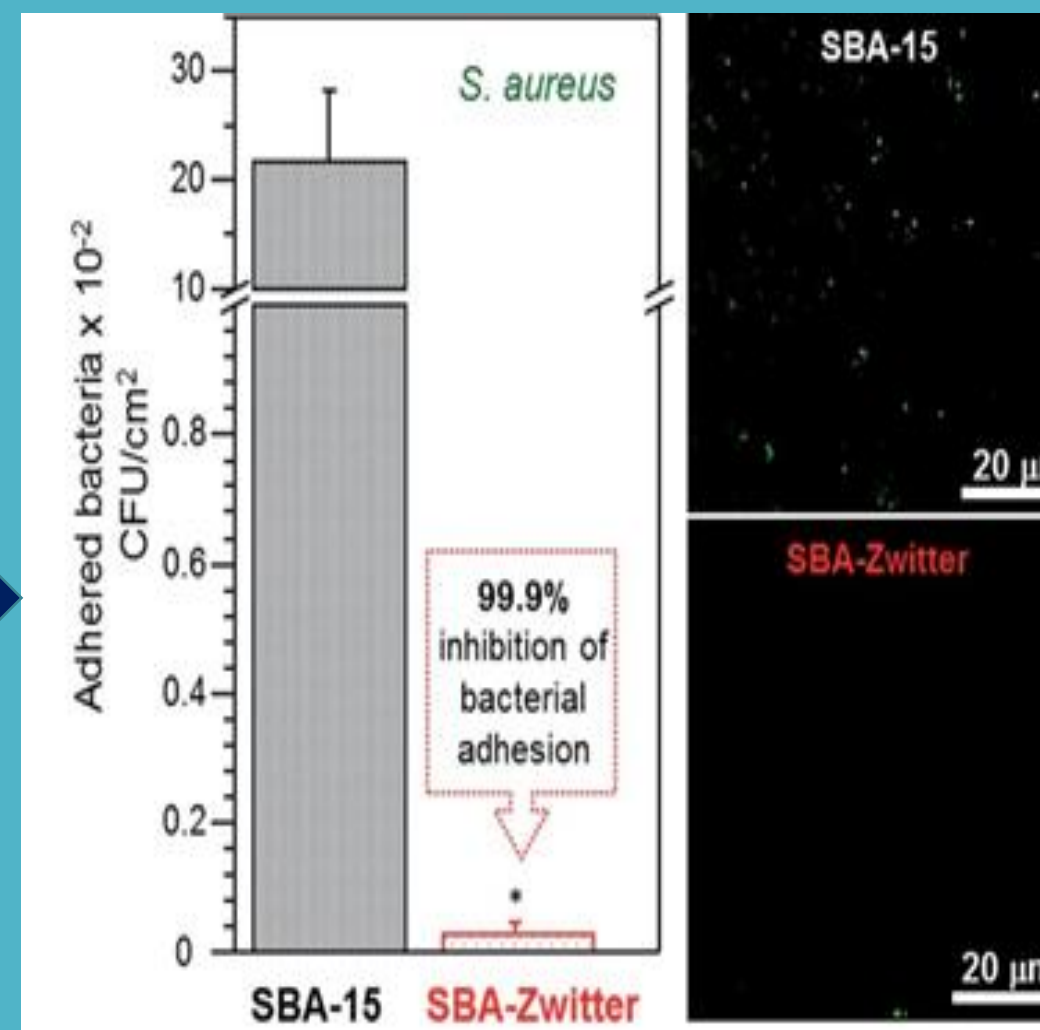
RESULTADO Y DISCUSIÓN

PREVENCIÓN DE LA FORMACIÓN DE BIOFILM

➤ **Superficies antiadhesivas:** interfieren en la adhesión inicial. No se generan resistencias por no usar antimicrobianos.

Zwitteriones: sustancia anfótera. Combinaciones con SBA-15 Y MBG. Foto: UFC y microscopía de fluorescencia.

➤ **Superficies con agentes antimicrobianos incorporados:** Recubrimientos impregnados con biocidas. *Gentamicina, vancomicina, ion de plata, etc.* Para liberar los antimicrobianos usamos la técnica capa sobre capa, una reacción catalítica o una unión covalente.



BIOPOLÍMEROS

Compuestos orgánicos, con poca resistencia a la temperatura. Pueden ser bioestables o biodegradables, y sintéticos o naturales

PMMA (polimetacrilato de metilo)

Cemento óseo acrílico. Material sólido, resistente y que no absorbe. Se usan aminoglucósidos y beta-lactámicos. Liberaciones graduales de AB. Los espaciadores de cemento son prótesis temporales y las cadenas de esferas también, y actúan de forma local.



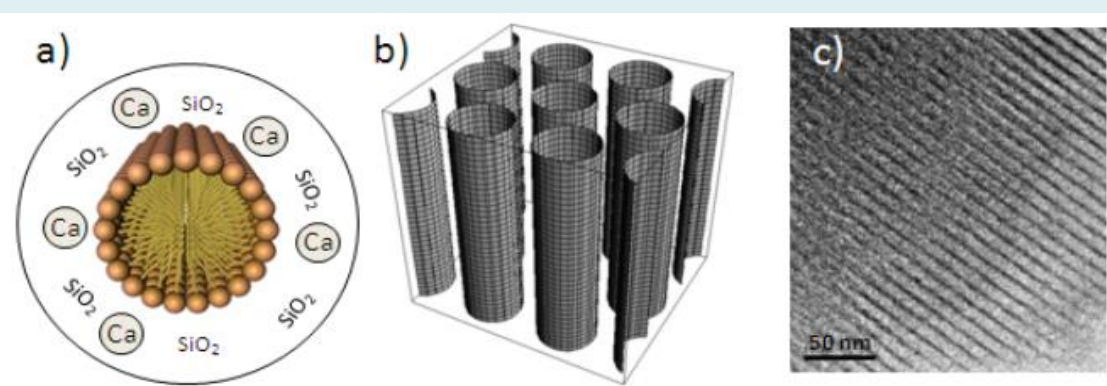
Espaciador de cadera

POLIHIIDROXIÁCIDOS

Polímeros reabsorbibles sintéticos. Evitamos varias cirugías y regeneran tejidos. Protegen al fármaco en su interior. Se administran por vía oral, dérmica y parenteral. PGLA (poli(láctico co-glicólico)) combinación de ambos, buena biocompatibilidad, se mezclan con gentamicina, vancomicina y quinolonas. Foto: corte transversal de una sutura biodegradable de PLA.

BIOCERÁMICAS

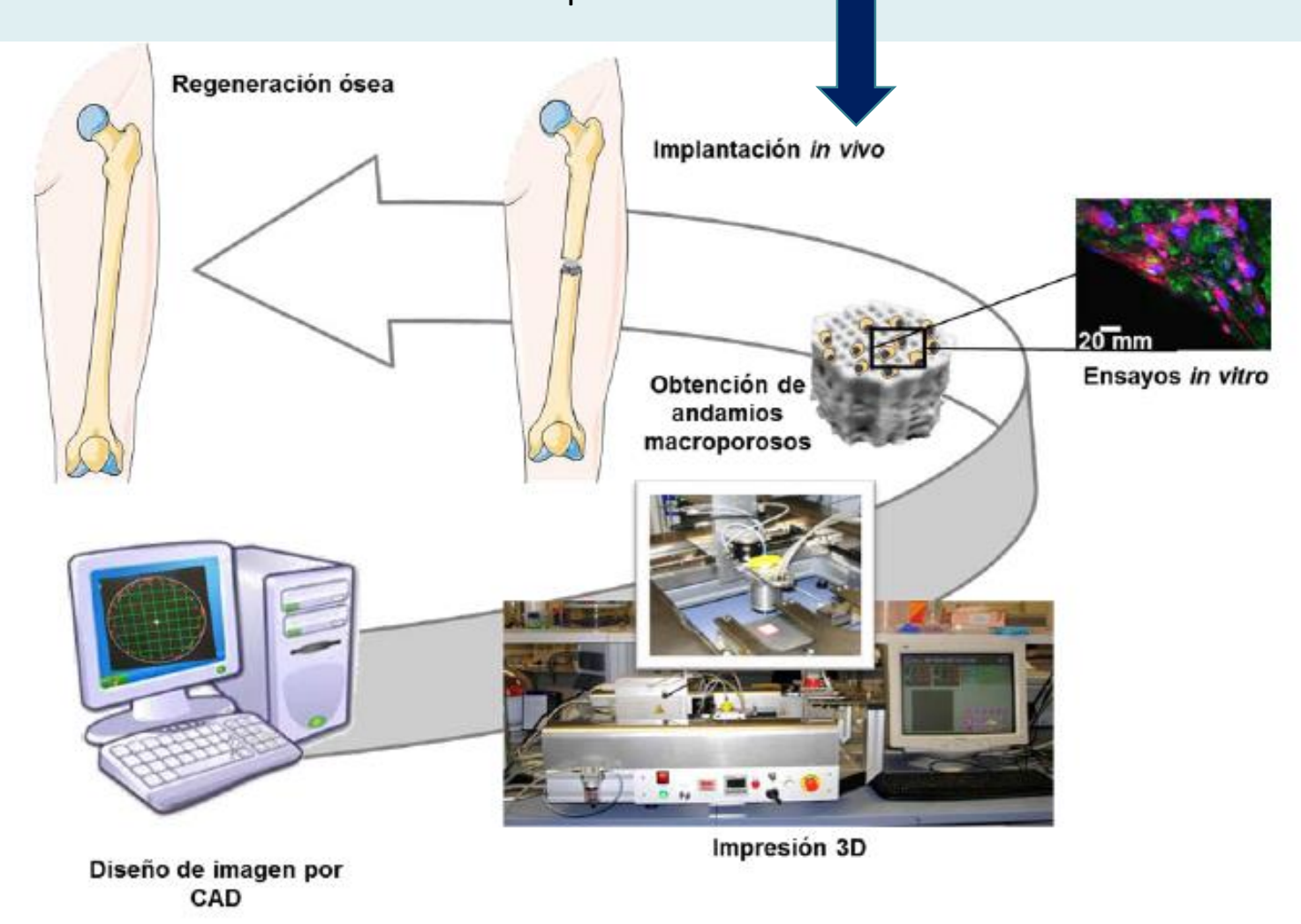
Compuestos inorgánicos, muy estables, resistentes al desgaste, buenos aislantes térmicos, buena biocompatibilidad y osteo-inductivos/conductivos. Su desventaja es que son rígidas y frágiles.



1. VIDRIOS BIOACTIVOS (BG)

Elevada porosidad. Uso en defectos óseos. Sólidos con desorden estructural elevado. Los nuevos BG son los vidrios mesoporosos bioactivos (MBG), que combinan la química sol-gel con agentes directores de estructura mediante un autoensamblaje inducido por evaporación (EISA). Su estructura nanoporosa ordenada permite la liberación de fármacos.

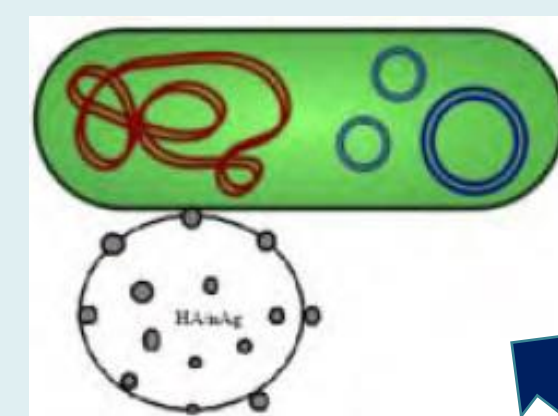
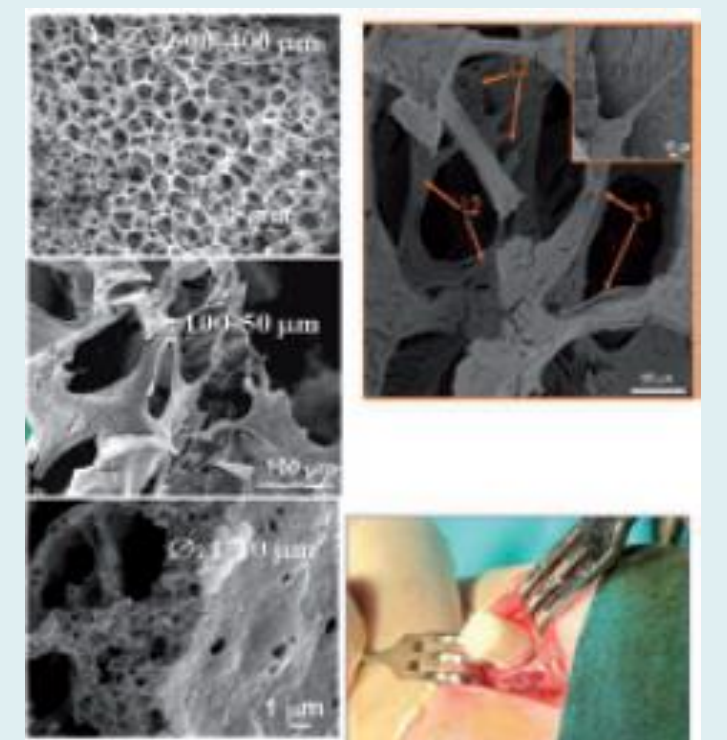
Pasos en el diseño a la implantación de andamios tridimensionales. (foto) Guían y estimulan el crecimiento del hueso. Regeneración in situ con resistencias de 70-280 MPa. Su ventaja es la liberación de fármacos (nanoporosidad adecuada) que evita múltiples cirugías. La mayoría de andamios se hacen con polímeros.



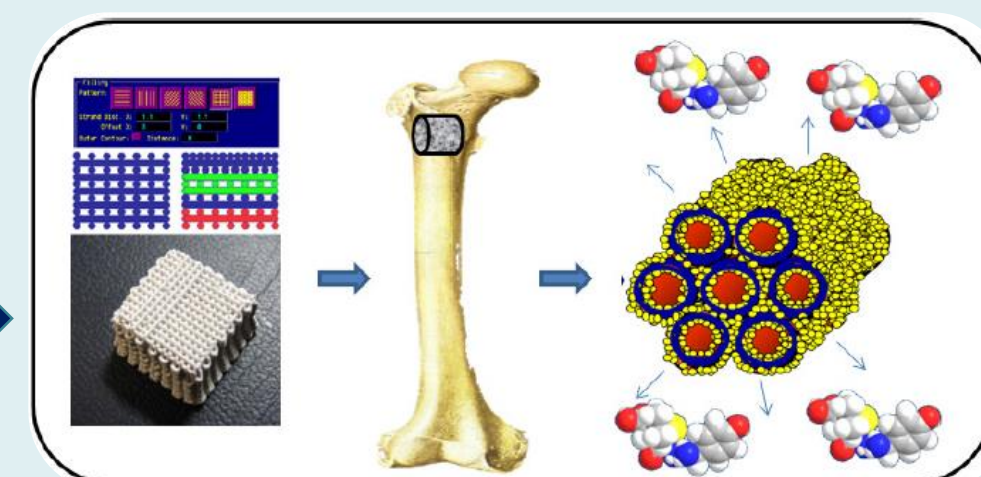
Diseño de la porosidad y preparación por impresión 3D de un MBG (izq.). Implante en defecto óseo y liberación de gentamicina (der), técnica de impregnación. Se utiliza para prevenir patologías.

2. HIDROXIAPATITA (HA) (fosfato cálcico)

Características similares al tejido óseo. buena tolerancia y biodegradable (ventaja). Es absorbible por lo que puede liberar fármacos, siendo útiles para S.aureus. Escalas de porosidad y determinación de resistencia de HA(foto). Se pueden usar cementos para tratar defectos óseos. Se forman por una mezcla de sustancias, son reabsorbibles e inyectables, imitan la fase mineral del hueso. Comercializados: Norian SRS, True Bone, etc.



2.1 HA-Ag(plata): La plata actúa como agente biocida para prevenir infecciones en la colocación de implantes. No produce toxicidad. Se utilizan nanopartículas porque abarcan mayor área superficial. Al aumentar dosis hace efectos sobre MRSA. Foto: HA-Ag contra una bacteria.



BIOMATERIALES COMPUESTOS

Combinación de ambos. Mejores propiedades mecánicas y biológicas. El polímero da elasticidad (matriz continua) y la cerámica da fuerza (matriz discreta) y proporciona bioactividad. Tiene que haber biocompatibilidad entre ambos

PLGA/HA/AB → mejora cinética de liberación en infecciones contra S.aureus y MRSA. El PLGA evita interacciones entre el HA y AB. Previene osteomielitis y favorece crecimiento óseo

BG/PLA/PMMA/AB → El PLA permite controlar la cinética de liberación. A las 48h la cesión es más lenta porque se forma una capa HA que recubre el implante. Liberación menor al 100%.

CONCLUSIÓN

Si la infección se ha instaurado, se identificará el microorganismo causante y se combatirá con AB. Cuando existan complicaciones, utilizaremos biomateriales (solos o combinados con AB). Las cerámicas son frágiles y poco flexibles, y los polímeros no son muy activos y resistentes de forma aislada, por ello la mejor opción es la utilización de biomateriales compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

