

Artículo de revisión

doi: 10.35366/97560

Nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos en ortopedia y traumatología

Nanotechnology applied to the transport of antibiotics in orthopedics and traumatology

Cancela-Vila N*

Instituto Nacional de Ortopedia y Traumatología (INOT).

RESUMEN. La infección ósea y de los implantes son un verdadero problema en traumatología y ortopedia. La formación de biofilm, así como patógenos multirresistentes a antibióticos hacen que combatirlas sea un difícil reto con las herramientas que hoy tenemos. Con el objetivo de conocer el estado actual de la nanotecnología, aplicada a la transportación de antibióticos en traumatología y ortopedia y su proyección a futuro, realizamos una revisión bibliográfica en Junio de 2019. Si bien falta mucho desarrollo del tema y trabajos sobre humanos, los estudios experimentales muestran que la nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos promete ser un arma importante en el tratamiento de las infecciones óseas a futuro.

Palabras clave: Nanotecnología, transportación de antibióticos, ortopedia, traumatología, infección ósea.

ABSTRACT. Bone infection and implants are a real problem in orthopedics. The formation of biofilm as well as multi-existing pathogens to antibiotics, make fighting them a difficult challenge with the tools we have today. With the aim of knowing the current state of nanotechnology applied to the transport of antibiotics in traumatology and orthopedics, and their projection in the future. We conducted a bibliographic review in June 2019. While much development of the topic and work on humans is lacking, experimental studies show that nanotechnology applied to antibiotic transport promises to be an important weapon in the treatment of bone infections in the future.

Keywords: Nanotechnology, antibiotic transport, orthopedics, traumatology, bone infection.

Introducción

La infección ósea es una de las complicaciones más frecuentes y temidas dentro de la traumatología y ortopedia. Algunos de los factores que explican este hecho son: el aumento de los procedimientos quirúrgicos, pacientes con terrenos predisponentes, mayor frecuencia de lesiones graves de alta energía cinética y mejores técnicas de preservación del miembro grave, lo que genera mayores desafíos.

Desde el punto de vista socioeconómico, representa un grave problema en salud, ya que aumenta la morbilidad,

idad, necesidad de múltiples procedimientos quirúrgicos, días de hospitalización y ausentismo laboral.

La infección ósea constituye un verdadero reto terapéutico debido a dos causas fundamentales: el hueso biológicamente presenta mala capacidad para combatir la infección y los implantes son recubiertos por un biofilm bacteriano que impide la penetración antibiótica. La aparición de gérmenes multirresistentes ensombrece aún más la situación.

En la actualidad, para el tratamiento de infecciones óseas agudas o crónicas disponemos de un arsenal terapéutico que abarca antibioticoterapia sistémica y local, limpiezas

* Doctor en Medicina y Residente de Ortopedia y Traumatología de la Universidad de la República.

Dirección para correspondencia:

Nicolás Cancela-Vila
Candelaria 1721 apto 101,
Malvín, Montevideo, Uruguay.
E-mail: nicocancela2190@gmail.com

Citar como: Cancela-Vila N. Nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos en ortopedia y traumatología. Acta Ortop Mex. 2020; 34(3): 249-253. <https://dx.doi.org/10.35366/97560>



www.medicgraphic.com/actaortopedia

quirúrgicas, retiro de implantes contaminados, cirugías reconstructivas, colocación de cemento óseo con antibióticos como espaciadores. Las drogas sistémicas sufren biotransformaciones y pérdidas cuantitativas importantes antes de alcanzar el órgano diana. En los casos de infección ósea donde existe un entorno de poca vascularización, la droga muchas veces no logra llegar a concentraciones adecuadas para ser efectivas.¹ Por lo tanto, los sistemas de distribución local de antibiótico cumplen un rol fundamental en este tipo de infecciones.

En las últimas décadas, la multirresistencia antibiótica por parte de los agentes patógenos ha creado la necesidad de nuevos métodos para combatirlos. Dentro de éstos, la nanotecnología aparece como un campo muy prometedor. La nanociencia existe a partir de la creación de la física cuántica, donde se conoció el núcleo de los electrones y los fotones. La idea de utilizar estructuras atómicas construyendo átomos sobre átomos comenzó con el Dr. Richard Feynman en el año 1952, cuando anticipó conceptos que hoy son realidad en las actividades nanotecnológicas.²

La nanotecnología es el estudio y fabricación de estructuras comprendidas entre los 1 a 100 nm de dimensión. Dado que los sistemas biológicos operan a nano escala, en la medicina ha crecido el interés por esta rama de la tecnología por el potencial que podría tener; los nanomateriales son buenos para la transportación de drogas y biomoléculas, ya que mejora su farmacodinamia y farmacocinética. Las principales ventajas teóricas de la nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos son: liberación controlada y sostenida del fármaco en la zona diana, aumentando la eficacia terapéutica del fármaco, minimizando el efecto secundario sistémico y disminuyendo la frecuencia de administración. El fármaco puede ser incorporado en el sistema sin reacciones químicas, preservándolo y promoviendo el aumento de la biodisponibilidad en un sitio específico en la proporción adecuada durante un período prolongado.³ Con el objetivo de conocer el estado actual de la nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos en traumatología y ortopedia y su proyección a futuro se desarrolló la presente revisión.

Material y métodos

En el mes de Junio 2019 se realizó la búsqueda bibliográfica sistematizada en el buscador PubMed, utilizando como términos MeSH «nanotechnology» AND «antibiotics», y aplicando los siguientes filtros: fecha (últimos cinco años), idioma (inglés o español), encontrándose 260 artículos. Se eligieron estos términos por ser amplios y así abarcar la mayor cantidad de artículos posible.

Criterios de inclusión: nanotecnología para la transportación de antibióticos aplicada directamente a la ortopedia y traumatología.

Criterios de exclusión: no aplicado directamente a ortopedia y traumatología.

Primero se realiza una selección inicial por título y resumen y luego una selección final tras leer el artículo. Se agregarán estudios que no surjan directamente de la búsqueda pero que cumplan con los criterios de inclusión.

Destacamos que la revisión fue realizada por dos observadores diferentes llegando a los mismos resultados.

Resultados

De nuestra búsqueda bibliográfica, se desprende que en los últimos 20 años existe un interés creciente por la nanotecnología aplicada a la medicina. A partir del año 2000, comienzan a aparecer las primeras publicaciones al respecto, creciendo exponencialmente hasta llegar al 2011 donde encuentra un pico de 3,484, para luego sostenerse promediando los 2,500 artículos por año. Sin embargo, aún son pocos los trabajos que están enfocados directamente a la ortopedia y traumatología. En este terreno, la breve literatura apunta hacia dos destinos: implantes con actividad antibacteriana y cementos con antibióticos.

De los 260 artículos que surgieron de la búsqueda, por lectura del título y resumen se descartaron 244, quedando seleccionados 16. Luego de leer el artículo completo se descartaron 11, quedando cinco artículos. Además, se agregaron tres artículos que surgieron por fuera de la búsqueda, por lo que finalmente obtuvimos ocho. De éstos, cuatro son estudios tipo revisión bibliográfica y cuatro experimentales.

De los cuatro estudios experimentales, tres hablan sobre nanotecnología y antibióticos aplicado a implantes y uno aplicado a cemento óseo.

Kose y colaboradores publicaron en 2015 un estudio experimental *in vivo*, en el cual plantean como hipótesis que los clavos intramedulares recubiertos con polvo de nanopartículas cargadas con antibiótico pueden prevenir la infección bacteriana en comparación con los clavos sin recubrimiento.

Utilizan 33 conejos, los dividen en tres grupos de 11. Grupo 1, coloca un implante sin recubrimiento. Grupo 2, implante recubierto con hidroxiapatita, Grupo 3, implante recubierto con polvo de nanocerámicas de fosfato de calcio cargado con iones de plata. Se procede a abrir el fémur del conejo, se inocula con cepas de SAMR en una misma dosis y se realiza el enclavijado. El conejo se sigue por 10 semanas, para luego provocarle la muerte y estudiar la histopatología de ese canal femoral.

El grupo 3 mostró un significativo menor crecimiento bacteriano respecto a los otros grupos. A su vez, no se observó inflamación celular ni granuloma de cuerpo extraño alrededor del implante, ni ningún efecto tóxico de la plata sobre los osteoblastos.

Concluyen que implante recubierto con polvo de nanocerámicas de fosfato de calcio cargado con iones de plata es bueno para prevenir la infección bacteriana.⁴

Zeng y su equipo publicaron en 2019 un trabajo experimental *in vitro* y *ex vivo* sobre un implante de titanio cu-

biero por polímero poli (*dl-lactic-co-glycolic acid*) (PLGA) cargado con nanopartículas de plata al 1 y 2%. Forman tres grupos de implantes de titanio: 1 sin recubrimiento, 2 recubierto con polímero cargado de nanopartículas de plata al 1% y 3 con polímero cargado al 2%. Se inoculan con colonias de SAMR y *Pseudomonas aeruginosa* 10 5 CFU. El resultado muestra que el grupo 3, con implantes recubiertos al 2%, impidió significativamente la colonización como la formación de biofilm respecto a los otros dos grupos a las 24 horas. Mostró un patrón liberador controlado, intenso los primeros cuatro días, descenso hasta el décimo día, meseta baja pero constante. El estudio *ex vivo*, sobre tibia de rata, confirmó la capacidad antibacteriana, no se observaron células antiinflamatorias ni nanopartículas de plata libres, confirmando no tener problemas de citotoxicidad.⁵

Van Hengel y colaboradores realizan otro estudio experimental, utilizando implantes de titanio a los que primero someten a un proceso de fusión selectiva con láser, cuya finalidad es crear microporos de entre 100 y 500 nm en la superficie del implante y así aumentar su superficie de contacto. Luego es recubierto de glicofosfato y acetato de calcio cargados con nano partículas de plata. Lo exponen a inoculación con cepas de SAMR para valorar su acción antimicrobiana y lo comparan con implante no poroso recubiertos con plata e implantes porosos sin recubrimiento.

En *In vitro* se destaca que ambos presentaron una liberación intensa los primeros cuatro días, disminuyendo hacia el décimo día donde presenta una meseta liberando plata hasta el día 28.

Respecto al biofilm, los implantes no recubiertos mostraban adhesión bacteriana a las 24 horas.

Los implantes cubiertos mostraban mínima adhesión bacteriana a las 24 horas y situación sin cambio a las 48 horas, sin presencia de biofilm. Destacándose que los implantes porosos mostraron una liberación de plata 4.35 veces superior al implante no poroso, logrando una respuesta antibacteriana más eficiente.

En el estudio *ex vivo*, mostraron las mismas condiciones antibacterianas, aportando que no presenta signos de citotoxicidad.⁶

Shen y su grupo emplean distintos tipos de nanopartículas (hidroxiapatita, nanotubos de carbono y sílice mesoporoso) para servir de vehiculizadores de antibiótico en el polimetilmetacrilato (PMMA). Mediante estudios *in vitro*, analizan tres aspectos fundamentales de cada una de ellas: curva de liberación del antibiótico, citotoxicidad y propiedades mecánicas del cemento.

Concluyen que las nanopartículas de sílice mesoporoso (MSN) en concentraciones de entre 6 y 12% lograron liberar a los 60 días 60% del antibiótico total en forma sostenida, sin alterar las propiedades mecánicas del PMMA y sin provocar citotoxicidad.⁷

De estos cuatro trabajos experimentales, tres utilizan nanobiocerámicas como vehiculizadores de antibiótico, mientras que uno emplea polímero. En todos los casos

se observó una diferencia significativa a favor del uso de nanotecnología en comparación con métodos que no cuentan con ella.

Discusión

En traumatología y ortopedia, la infección ósea constituye un problema grave y frecuente. En general se produce luego de cirugías donde se colocan implantes, como arthroplastías o material de osteosíntesis, lo que torna más complejo el proceso infeccioso.

Un implante puede definirse como un cuerpo extraño biocompatible. Luego de ser colocado en el organismo, queda expuesto a fluidos corporales y rápidamente su superficie se modifica por la absorción de moléculas del huésped (albúmina, lípidos, moléculas de la matriz extracelular, entre otras), creándose una fina capa que lo recubre denominada superficie condicionada. Ésta facilita la adhesión bacteriana y en consecuencia la creación del biofilm.⁸

Biofilm se define como una comunidad sésil derivada de microbios, caracterizada por células que están unidas irreversiblemente a un sustrato o entre sí, embebidas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) que ellos mismos han producido y presentan un fenotipo alterado con respecto a la tasa de crecimiento y la transcripción génica.⁹

El biofilm exhibe un microentorno químico alterado que bloquea la penetración de antibióticos y células inmunes del huésped, otorgando a las bacterias mayor resistencia. Estudios marcan que aumenta la resistencia bacteriana y disminuye la sensibilidad antibiótica entre 500 y 5,000 veces.¹⁰

La formación del biofilm se produce en tres fases bien establecidas: fase inicial de adhesión, fase de maduración y fase de dispersión. La fase de adhesión implica una unión primaria de células libres a una superficie condicionada, por interacciones débiles y reversibles de largo alcance. Estas uniones débiles luego se estabilizan mediante interacciones moleculares de corto alcance y más específicas entre las estructuras de la superficie bacteriana y las moléculas huésped.

La etapa de maduración es consecuencia de la producción de sustancias poliméricas extracelulares, que constituye una gran proporción de la biomasa del biofilm y desempeña un papel importante en el establecimiento de su fenotipo alterado.

La fase de dispersión implica el desprendimiento de grupos de células o células individuales, colonizando sitios circundantes.¹¹

Los estudios *in vitro* muestran que el biofilm ya comienza a formarse en las primeras horas luego de la inoculación de la bacteria.¹²

Sin embargo, estos experimentos no tienen en cuenta la complejidad del entorno del huésped y su sistema inmunológico. En este contexto, hay estudios que muestran que el biofilm se hace evidente luego de las primeras dos semanas y no alcanza la maduración hasta las seis semanas, teniendo alguna variación según el germen.¹³

Dada la excelente compatibilidad tisular que presenta el PMMA y la rapidez con la que alcanza estabilidad mecánica, el cemento óseo de PMMA ha sido extensamente utilizado por años en la ortopedia y traumatología, tanto en artroplastías como método de fijación de los implantes o como espaciador en el contexto de infecciones óseas.

Como estrategia para reducir el riesgo de infección combatirla cuando ya está establecida, surgieron los cements cargados con antibióticos. La gentamicina es uno de los más utilizados por ser de amplio espectro, excelente solubilidad al agua y resistencia térmica.

Sin embargo, es bien sabido que el antibiótico sólo se libera a nivel del cemento de superficie, por lo que en su mayor parte (hasta 90%) queda atrapado dentro del cemento. Además la liberación de antibiótico es muy intensa en las primeras horas, pero luego cae de manera precipitada con el pasar de los días, siendo casi nula luego de los primeros 30 días.¹⁴

En este sentido, es deseable contar con un cemento capaz de mantener su función antibiótica sostenida en el tiempo. La nanotecnología y en particular las nanobiocerámicas muestran un gran potencial en este aspecto.

Las biocerámicas comprenden materiales cerámicos utilizados para el reemplazo y la reconstrucción de tejidos duros dañados. Como características generales, se destaca que son biodegradables, no tóxicas y pueden ser cargadas con antibióticos sin alterar su función.

Madhumathi y colaboradores en 2016 realizan una revisión específica al respecto, encontrando que las nanobiocerámicas destinadas a vehiculización de drogas más estudiadas son: fosfato de calcio en fase de hidroxiapatita, sílice, titania y bioglass.¹⁵ Éstas pueden ser empleadas de tres maneras: como nanopartículas, nanorrevestimiento o nanoandamios.

Las nanopartículas son excelentes como vehiculizadores de antibiótico, se destacan por presentar un área de superficie extensa, logrando cargar grandes cantidades de droga, aumentar su vida media y mejorar su solubilidad.¹⁶ En forma de nanorrevestimiento (*nanocoating*) brindan una mejoría en la bioactividad de la superficie de los implantes.¹⁷ En forma de nanoandamios (*nanoscaffolds*) además sirven como soporte estructural para llenar defectos.¹⁶

Al Thaher y su equipo en 2017 realizan una revisión sobre la utilización de nanotecnología como vehiculizador de antibióticos aplicados a cemento óseos donde destaca fundamentalmente el trabajo de Shen y colaboradores comentando previamente, el cual evidencia que las nanopartículas de sílice mesoporosa son las que mejor resultado muestran.¹⁸

La bibliografía apunta a que en la lucha contra las infecciones óseas y de los implantes, la antibioticoterapia local a altas dosis y sostenida en el tiempo por al menos de dos a seis semanas es un elemento fundamental. A la hora de aplicar la nanotecnología para lograr este cometido, los mecanismos que se han utilizado hasta ahora son los propios implantes y el cemento óseo con antibiótico. Destacamos los trabajos de Kose y colaboradores y Shen y su grupo ya que ambos cumplen con esa premisa.

Conclusiones

La infección ósea y de los implantes son un problema en traumatología y ortopedia. La formación de biofilm así como patógenos multirresistentes a antibióticos hacen que combatirlas sea un difícil reto con las herramientas que hoy tenemos.

La nanotecnología aplicada a la transportación de antibióticos promete ser un arma fundamental. De manera teórica, presenta grandes ventajas relacionadas con la farmacocinética y farmacodinámica que logran por operar en la misma escala que los sistemas biológicos.

En lo que a la infección ósea se refiere, las biocerámicas a nanoescala se proyectan como pilares fundamentales para la transportación de antibióticos.

Ya existen algunos trabajos tanto *in vitro* como en animales, que muestran sus virtudes a la hora de combatir la infección ósea y el biofilm, a través de cemento óseo con antibiótico, logrando una liberación mucho más eficiente y prolongada en el tiempo. Así como a través de implantes recubiertos por nanopartículas cargadas con plata, disminuyendo significativamente la inoculación bacteriana.

Se necesitan más estudios para poder aplicar esta nueva tecnología en humanos, por lo tanto, consideramos de gran importancia fomentar la investigación en este terreno, con el deseo de que la nanotecnología como vehiculizador de antibióticos en ortopedia y traumatología deje de ser una promesa, para convertirse en una realidad que brinde importantes soluciones en el futuro cercano.

Bibliografía

- McLaren AC. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (427): 101-6.
- Quintili M. Nanociencia y nanotecnología... un mundo pequeño. *Cuadernos del Centro de Estudios en Diseño y Comunicación. Ensayos.* 2012; 42: 125-55.
- Leyva GG. Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. *Investigación en Discapacidad.* 2013; 2(1): 18-22.
- Kose N, Çaylak R, Pekşen C, Kiremitçi A, Burukoglu D, Koparal S, et al. Silver ion doped ceramic nano-powder coated nails prevent infection in open fractures: *In vivo* study. *Injury.* 2016; 47(2): 320-4.
- Zeng X, Xiong S, Zhuo S, Liu C, Miao J, Liu D, et al. Nanosilver/poly (dl-lactic-co-glycolic acid) on titanium implant surfaces for the enhancement of antibacterial properties and osteoinductivity. *Int J Nanomedicine.* 2019; 14: 1849-63.
- van Hengel IAJ, Riool M, Fratila-Apachitei LE, Witte-Bouma J, Farrell E, Zadpoor AA, et al. Selective laser melting porous metallic implants with immobilized silver nanoparticles kill and prevent biofilm formation by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomaterials.* 2017; 140: 1-15.
- Shen SC, Ng WK, Dong YC, Ng J, Tan RB. Nanostructured material formulated acrylic bone cements with enhanced drug release. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 58: 233-41.
- Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med.* 2004; 350(14): 1422-9.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(2): 167-93.

10. Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(9): 787-802.
11. Batoni G, Maisetta G, Esin S. Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1858(5): 1044-60.
12. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, Yarlagadda PK. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014; 228(10): 1083-99.
13. Carli AV, Bhimani S, Yang X, Shirley MB, de Mesy Bentley KL, Ross FP, et al. Quantification of peri-implant bacterial load and *in vivo* biofilm formation in an innovative, clinically representative mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99(6): e25.
14. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials.* 2004; 25(3): 545-56.
15. Kumar TS, Madhumathi K. Antibiotic delivery by nanobioceramics. *Ther Deliv.* 2016; 7(8): 573-88.
16. Yang L, Sheldon BW, Webster TJ. Nanophase ceramics for improved drug delivery: current opportunities and challenges. *Am Ceram Soc Bull.* 2010; 89(2): 24-31.
17. Verron E, Khairoun I, Guicheux J, Bouler JM. Calcium phosphate biomaterials as bone drug delivery systems: a review. *Drug Discov Today.* 2010; 15(13-14): 547-52.
18. Al Thaher Y, Perni S, Prokopovich P. Nano-carrier based drug delivery systems for sustained antimicrobial agent release from orthopaedic cementous material. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017; 249: 234-47.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.