



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS

HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEdia DR VICTORIO DE LA FUENTE
NARVAEZ

DIRECCIÓN
COORDINACIÓN CLINICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

TESIS

Eficacia y seguridad del uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas e infecciones periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional. Una revisión sistemática

Que para obtener la especialidad en Traumatología y Ortopedia

PRESENTA:

Sergio Hernández Lara

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Traumatología y Ortopedia

Asesores Clínico - Metodológicos:

Dra. Elizabeth Pérez Hernández

Dr. Eulalio Elizalde Martínez

Ciudad de México, 2019

No. Registro



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de Tesis

Vo. Bo.

Dra. Frida Medina Rodríguez
Directora General de la Unidad Médica de Alta Especialidad
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Ciudad de México

Vo. Bo.

Dr. Rubén Torres González
Director de Educación e Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Ciudad de México

Vo. Bo.

Dr. Jorge Quiroz Williams
Encargado de la Jefatura de la División de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta
Especialidad
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Ciudad de México

Vo. Bo.

Dra. Elizabeth Pérez Hernández
Jefe de la División de Educación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Ciudad de México

AUTORIZACION DE TESIS

Vo. Bo.

Dra. Elizabeth Pérez Hernández

Investigador Responsable

Vo. Bo.

Dr. Eulalio Elizalde Martínez

Asesor Clínico - Metodológico de Tesis

Título del proyecto

Eficacia y seguridad del uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas e infecciones periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional. Una revisión sistemática

Nombre del alumno

Sergio Hernández Lara

Nombre del tutor y cotutores

Dra. Elizabeth Pérez Hernández

Dr. Eulalio Elizalde Martínez

Índice

RESUMEN	1
Introducción.	1
Pregunta de Investigación.	1
Hipótesis de trabajo.	2
Objetivos	2
Material y métodos.	2
INTRODUCCION	3
MARCO TEORICO	5
NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGIA	5
Características de las partículas nanométricas	6
Formulaciones de los nanofármacos y su velocidad de liberación	7
Tipos de nanopartículas para formulaciones farmacéuticas.	8
Aspectos sanitarios de la nanotecnología.	10
Uso de la nanomedicina y las nanopartículas en terapia antimicrobiana.	12
Infecciones asociadas a implantes ortopédicos.	15
Patogénesis de las infecciones asociadas a implantes ortopédicos	17
Prevención en de infecciones asociadas a implantes ortopédicos.	20
Uso de las nanopartículas en el manejo de infecciones asociadas a implantes ortopédicos.	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
JUSTIFICACION:	29
OBJETIVO	31
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	31
HIPOTESIS DE TRABAJO	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
Diseño del estudio	33
Criterios de selección de los estudios	33
Tipos de estudios	33
Tipos de participantes	33
Tipos de intervenciones	33
Tipo de seguimiento	33

Seguimientos primarios	33
Seguimientos secundarios	34
Estrategias de búsqueda.....	34
Palabras clave	34
Búsquedas electrónicas	34
Criterios de exclusión	34
Criterios de eliminación.....	35
Comprobación de la calidad de los estudios.	35
Recolección de datos y análisis.....	35
Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	36
Sitio donde se llevó a cabo la revisión.....	36
VARIABLES.....	36
Variables del estudio.....	36
ESTRATEGIA DE ESTUDIO.....	38
FLUJOGRAMA.....	39
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	39
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	40
ASPECTOS ÉTICOS.....	40
ANALISIS DE RESULTADOS.....	41
DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS FASES DE LA REVISION SISTEMÁTICA.	41
Resultados de la búsqueda.....	42
Evaluación de la calidad metodológica.	42
Nivel de evidencia y grado de recomendación.	42
Estudios incluidos	44
Seguimiento.....	45
Resultados clínicos y funcionales.....	45
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.	47
REFERENCIAS	48

RESUMEN

Eficacia y seguridad del uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional. Una revisión sistemática

Hernández Lara Sergio¹, Pérez Hernández Elizabeth², Elizalde Martínez Eulalio³

¹ Hospital de Traumatología y Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”

Introducción.

En el área de la ortopedia y traumatología, una de las principales complicaciones son las infecciones asociadas al uso de implantes ortopédicos. Una de las estrategias que ha tenido mayor auge en la actualidad para control de esta complicación es el uso de la nanotecnología en terapias antimicrobianas para el manejo y prevención de las infecciones asociadas a la colocación de implantes ortopédicos y la formación de biofilm.

Por lo tanto, es importante analizar a fondo la eficacia y seguridad del uso de la nanomedicina en cirugía ortopédica, y con esto buscar una herramienta más útil para disminuir la morbimortalidad de las infecciones óseas.

Pregunta de Investigación.

¿El uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana como nanopartículas o nanotransportadores mejora la eficacia del tratamiento y profilaxis antibiótica, así como el pronóstico en los pacientes con infecciones Oseas periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional?

Hipótesis de trabajo.

La aplicación de nanotecnología en terapia antimicrobiana en el tratamiento y prevención de infecciones óseas periimplante es segura y más efectiva que la terapia antimicrobiana convencional.

Objetivos.

Conocer la efectividad y seguridad del uso de las nanopartículas y los nanotransportadores en el manejo y prevención de infecciones óseas periimplante

Material y métodos.

Diseño: Se trata de una revisión sistemática Lugar: Hospital de Traumatología Dr. Victorio de la Fuente Narváez Tiempo: 1 Marzo-30 Junio 2019.

Palabras clave: nanopartículas, infecciones periimplante, antimicrobianos.

INTRODUCCION

La introducción de la nanotecnología en las ciencias de la salud ha dado lugar a la nanomedicina, cuyo principal objetivo es el desarrollo de herramientas útiles para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades.

Uno de los principales problemas en la rama de la medicina es la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos; por lo cual los antibióticos de primeras líneas no llegan a realizar su función de manera efectiva y óptima.

A pesar de que la búsqueda de nuevos antibióticos sigue siendo uno de los principales objetivos de las investigaciones médicas, algunos consideran centrar su atención en contar con la ayuda de la nanotecnología para mejorar la terapéutica antimicrobiana, y esto mismo dentro del campo de la cirugía ortopédica e infecciones asociadas a la misma.

Las nanopartículas utilizan diferentes mecanismos para evadir la resistencia antimicrobiana a fármacos contenidos en su interior, como la liberación de óxido nítrico, quitosano contenido en NPs o bien mediante la inclusión no de 1 sino de varios fármacos en el interior de la NP.

En el área de la ortopedia y traumatología, las infecciones asociadas al uso de implantes ortopédicos, tanto para el manejo de la patología degenerativa crónica, como para el tratamiento de lesiones en agudo, como fracturas, es la principal complicación asociada a estos dispositivos y es un desafío que aun hoy en día se encuentra sin resolver de una manera satisfactoria por la gran resistencia microbiana que existe hoy en día.

Una de las estrategias que ha tenido mayor auge en la actualidad es el uso de la nanotecnología en terapias antimicrobianas para el manejo y prevención de las infecciones asociadas a la colocación de implantes ortopédicos y la formación de biofilm.

Por lo tanto, se buscará analizar a fondo la eficacia y seguridad del uso de la nanomedicina de forma general en el tratamiento de diversas patologías en el ser humano, y de forma específica en el campo de la cirugía ortopédica para determinar su factibilidad y seguridad para su uso en el ser humano como una nueva arma en contra de las infecciones óseas.

MARCO TEORICO

NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGIA

Las nanociencias se encargan del estudio, comprensión y control de fenómenos y la manipulación y tratamiento de los materiales a una escala nanométrica (escala inferior a 100nm). Nanómetro (del latín nanus-enano) significa la millonésima parte de 1 metro.

La nanotecnología es toda herramienta y tecnología empleada en el campo de las nanociencias. Estas incluyen nanotubos de carbono, nanocristales, puntos cuánticos, nanofibras, filtros nanoporosos, nanofilamentos, nanopartículas de óxidos metálicos, nanocapilares, nanopolímeros, etc. (1) (2)

Dentro del campo de la nanotecnología, existe la nanobiotecnología, que se encarga del estudio de las interacciones entre los materiales de escala nanométrica con los sistemas y organismos biológicos. Estos incluyen la nanomedicina y sus componentes.

La introducción de la nanotecnología en las ciencias de la salud ha dado lugar a la nanomedicina, cuyo principal objetivo es el desarrollo de herramientas útiles para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades. Las partículas a una escala nanométrica pueden imitar o alterar ciertos procesos biológicos, por lo que su uso en la medicina podría solucionar ciertas problemáticas asociadas, como la solubilidad, biodisponibilidad, inmunocompatibilidad y citotoxicidad de varios fármacos de uso común.

La nanomedicina agrupa 3 áreas principales de investigación y aplicación en el medio: el nanodiagnóstico, la nanoterapia y la medicina regenerativa. La nanoterapia consiste en dirigir nanosistemas activos que contengan elementos de reconocimiento para actuar o transportar principios activos de ciertos fármacos únicamente a las células o zonas afectadas, a fin de conseguir un tratamiento más efectivo y eficaz, minimizando

así los efectos secundarios y adversos del fármaco en cuestión. (2) Una vez que el principio activo ha llegado a su sitio blanco, debe liberarse de una forma controlada para que sea efectivo, lo cual se puede conseguir mediante la variación de ciertas condiciones del medio en el que se encuentra (como el pH, la temperatura, el gradiente de concentración, etc) o bien, mediante un control preciso de la velocidad a la que el material encapsulante del fármaco se degrada. (2) Sin embargo no todo depende de la liberación del mismo, ya que la complejidad de la interacción entre las nanopartículas y el microambiente del organismo depende además de las diferentes características de la nanopartícula en la cual se encapsula o se resguarda el agente activo, tales como su tamaño, forma, superficie, solubilidad, cristalinidad, agregación, etc. (3)

Simultáneamente, en el campo de la biotecnología se desarrollaron técnicas moleculares y genéticas para estudiar los procesos biológicos, tales como la reacción en cadena de la polimerasa, las técnicas de ligación y de restricción de ADN y la obtención de proteínas recombinantes. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos tanto en el área de la biotecnología como en el de la nanotecnología, nace la nanobiotecnología, cuyo principal objetivo es el desarrollo de herramientas y dispositivos nuevos para la investigación de células madres, biología del desarrollo, biosensores, métodos de administración de fármacos más eficientes, diagnósticos certeros y tempranos de enfermedades, en todos los casos con el propósito de mejorar la calidad de vida de las personas (13)

Características de las partículas nanométricas

El tamaño y la distribución de las nanopartículas son las características más importantes de las mismas, y pueden determinar el destino biológico, la toxicidad, su biodistribución y la capacidad de orientación de estos sistemas de suministro. Estas partículas tienen una gran ventaja sobre las micropartículas, ya que proporcionan la entrega sostenida de los agentes terapéuticos para ciertas enfermedades difíciles de

tratar, y cuyos tratamientos conllevan numerosos efectos adversos indeseables para el paciente.

La nanotecnología aplicada a la medicina permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva, ya que estos dispositivos atraviesan poros y membranas celulares. Por otro lado, al ser posible la liberación paulatina del medicamento de acuerdo con las necesidades del paciente, se consigue disminuir los posibles eventos adversos que puedan producirse como consecuencia del suministro directo no controlado del fármaco.

Formulaciones de los nanofármacos y su velocidad de liberación

Las nanopartículas se utilizan en cualquier tipo de formulaciones, desde formulaciones sólidas hasta las líquidas, como aerosoles, y formulaciones semisólidas.

La velocidad de liberación depende de la solubilidad del fármaco en cuestión, su desorción, velocidad de hinchamiento de la matriz por el penetrante acuoso de la nanopartícula, y de la velocidad de difusión del fármaco ocluido en una matriz hinchada y de la velocidad de degradación de la matriz, si esta es degradable. Todos estos aspectos mencionados rigen el proceso de liberación del fármaco en su sitio diana.

La administración selectiva de los fármacos puede ser de 2 formas: activa, la cual requiere del agente terapéutico, y se logra mediante la conjugación de este con un tejido o ligando de células específicas; y la orientación pasiva, la cual se logra mediante la incorporación del agente terapéutico en una nanopartícula que pasivamente alcanza el órgano diana (1)

Tipos de nanopartículas para formulaciones farmacéuticas.

Como se mencionó previamente, un vehículo seguro y farmacológicamente eficiente tiene que ser biocompatible y biodegradable, tener alta carga del fármaco en cuestión para poder llegar a las concentraciones terapéuticas, evitar la liberación indiscriminada y prematura del fármaco encapsulado antes de la llegada a su órgano blanco, proporcionar protección sobre posible metabolismo, y ser capaz de liberar el fármaco en el sitio adecuado del organismo. (1)

En función de su naturaleza las nanopartículas se clasifican en orgánicas e inorgánicas.

Nanopartículas orgánicas:

- **Liposomas:** Son vesículas constituidas por una o más láminas de lípidos; en estas bicapas los fosfolípidos se disponen orientados en cadenas hidrófobas situadas paralelas entre sí y enfrentadas a las cadenas hidrófobas de la otra capa. Son biodegradables, no tóxicos y pueden encapsular fármacos hidrófobos e hidrófilos en su cavidad interna acuosa sin ninguna modificación química.

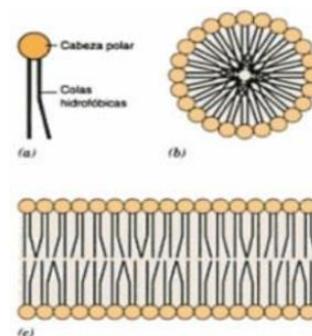
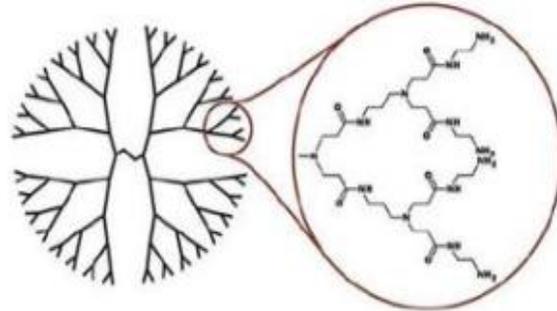


Figura 1. Liposomas (1)

A su vez pueden clasificarse en vesículas multilaminares (MLVs), unilaminares grandes (LUVs) y unilaminares pequeñas (SUVs), en función de las capas y el diámetro. El diámetro de los liposomas influye en su capacidad de distribución del fármaco en cuestión, así los liposomas de mayor tamaño liberan más lentamente los solutos solubles en agua que los de menor diámetro. (4)

- **Micelas:** Partículas coloidales nanométricas, esféricas, con un interior hidrofóbico y un exterior hidrofílico. Los fármacos pueden ser atrapados en su interior o adherirse de forma covalente a su superficie. Pueden circular durante periodos prolongados en sangre, evadiendo el sistema inmune del huésped, por lo que se pueden utilizar para la liberación gradual de fármacos y facilitar el diagnóstico in vivo.

(1)



- **Dendrímeros:** Dendron (“árbol o rama”) y mero (“segmento”), son nanotransportadores poliméricos de entre

Figura 2. Micelas (1)

2-10 nm, con ramificaciones en número y posición estrictamente controladas. Cuentan con 3 componentes arquitectónicos reconocibles: un 1) core iniciador o núcleo, 2) capas interiores o generaciones y 3) grupos funcionales terminales. Cada componente presenta una función específica. El núcleo es el centro de información del cual el tamaño, forma y multiplicidad de la estructura se expresan a través de la conexión a las capas exteriores del mismo. Las capas interiores definen el tipo y cantidad de espacios vacíos que pueden estar encerrados por los grupos terminales, y estos últimos se dividen a su vez en activos y pasivos, que pueden realizar varias funciones, como región de polimerización o como puertas pasivas o activas controlando la entrada y salida de moléculas en el dendrímero. El núcleo es considerado como generación 0 (G0), ya que no presenta ningún punto focal. Los dendrímeros de tipo PAMAM y PPI, son macromoléculas capaces de transportar fármacos en el organismo, pudiendo soportar hasta 4 moléculas grandes y 8-10 pequeñas. Cuando son tratados con ácido fórmico el almacén exterior permite la liberación de las moléculas del interior. (1) (4)

Nanopartículas inorgánicas:

- **Nanotubos de carbono:** Estructuras cilíndricas constituidas por átomos de carbono puros unidos covalentemente de forma hexagonal. Existen 2 tipos, los nanotubos de pared simple o monocapa (SWNT) o los de multicapa (MWNT). Los de pared simple muestran mayor eficacia debido a su elevada estabilidad química y mejor funcionalidad. En general están dotados de la eficacia necesaria para la administración de fármacos, ya que pueden internalizarse fácilmente en las células blanco, y permiten una administración controlada y dirigida.



Figura 3. Nanotubo monocapa (1)



Figura 4. Nanotubo multicapa (1)

- **Nanopartículas de sílice mesoporosa (MSNPs):** Sus principales características son: elevada área superficial, elevado volumen de poro y gran porosidad, tamaño modificable de los poros, buena estabilidad química y térmica, no tóxicas, biocompatibles con el organismo humano, fácilmente modificables y sintetizables, de estructura estable. (1) (4).

Aspectos sanitarios de la nanotecnología.

La FDA considera que los materiales en la nanoescala tienen propiedades físicas, químicas y biológicas distintas a sus contrapartes de mayor tamaño; lo cual incluye alteraciones en las propiedades químicas y de actividad biológica.

En lo que se refiere al control de calidad, algunos parámetros de los nanomateriales que podrían influir en los atributos críticos pueden incluir: el tamaño de las partículas, su distribución, el área superficial, la hidrofobicidad, la densidad de cargas, la pureza, la estabilidad, (5)

De acuerdo al borrador de la guía de la FDA para el uso de productos farmacéuticos, incluyendo productos biológicos que contengan nanomateriales y nanopartículas, publicado en diciembre del 2017, la introducción de un excipiente en una estructura nanométrica o bien la reducción del mismo a una escala nanométrica de menos de 100nm puede tener implicaciones en la seguridad y/o la eficacia del producto final en cuestión, modificando sus propiedades físico-químicas, y poniendo en boga su seguridad farmacológica, por lo tanto debe realizarse una evaluación de la seguridad con respecto al nivel de exposición, duración de la exposición al excipiente, y la vía de administración del mismo. Por tanto, el desarrollo de productos farmacológicos que contengan nanomateriales debe seguir de manera estricta todas las políticas y guías de seguridad y eficacia establecidas para su uso y en base al fármaco o al excipiente utilizado en cuestión para su posterior desarrollo. (7)

Por otro lado existe un consorcio de compañías farmacéuticas y biotecnológicas que se dedican al desarrollo y estudio de la nanomedicina y su aplicación farmacológica, conocida como la Alianza de Nanomedicina, cuyos miembros actuales incluyen CytImmune Sciences, Eli Lilly, NanoCarrier, NanoViricides, Pfizer y Roche; y a su vez las compañías: Cerulean Pharma Inc, Nanomedical Systems Inc, NanoSpectra Biosciences, Alliance for NanoHealth, Leonardo Biosystems y Calando Pharmaceuticals Inc respaldan los comentarios de este consorcio, mismo que tiene la misión de promover y facilitar los avances científicos, la aprobación regulatoria y la apreciación pública de los medicamentos basados en la nanotecnología en todo el mundo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades.

Esta alianza cree que el marco regulatorio actual es suficientemente comprensivo y adecuado para la aprobación y uso de los nanomateriales sin la necesidad de crear futuras guías de su uso. Sin embargo, refieren que, si a largo plazo es necesario realizar orientaciones adicionales para la industria biofarmacéutica para el uso de nanomateriales, se deben describir los detalles y expectativas esperadas por la FDA para los productos nanomodificados, lo cual iría más allá de los requerimientos solicitados para los fármacos convencionales, por ejemplo: tipos específicos de etiquetado, de datos o información del fármaco, etc.

A pesar de esto, la Alianza de Nanomedicina aprecia la constante actualización y revisión de datos llevada a cabo por la FDA para la aprobación y desarrollo de nanotecnología en medicina. (8)

Por lo anterior dicho, es evidente que se requiere de un marco legal aprobado para usarlo como guía en el manejo médico de enfermedades utilizando nanofármacos o nanomateriales para ello y su aplicación en seres humanos, lo cual hasta el momento no se ha llevado a cabo.

Uso de la nanomedicina y las nanopartículas en terapia antimicrobiana.

Actualmente uno de los principales problemas en la rama de la medicina es la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos; por lo cual los antibióticos de primeras líneas no llegan a realizar su función de manera efectiva y óptima, complicando así las infecciones y pudiendo llegar a ser letales en un momento dado. (6)

La resistencia a los antibióticos afecta de forma mundial, en donde los pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes corren mayor riesgo de tener peores resultados clínicos.

La resistencia bacteriana puede surgir ya sea por la aparición de genes nuevos que contienen información para la creación de vías de resistencia antimicrobiana, o bien mediante diseminación de genes anteriores hacia huéspedes microbiológicos nuevos, por la aparición de mutaciones en genes previos que aumentan las resistencias bacterianas o por la aparición de bacterias oportunistas intrínsecamente resistentes. (6)

Los antibióticos son medicamentos utilizados para la prevención y el tratamiento de las infecciones bacterianas. La época de mayor surgimiento de nuevo antibióticos se dio en los años 50-70s, en donde surgieron gran cantidad de nuevas familias de antibióticos, con múltiples espectros bacteriológicos en su haber. Sin embargo, en los últimos años la aparición de mejores fármacos no ha sido tan destacada. El consumo indiscriminado y abusivo de los antibióticos y el uso indebido de los mismos, con dosis ineficientes, favorece que la bacteria desarrolle mecanismos de resistencia.

Las bacterias patógenas desarrollan la capacidad para alojarse en el interior de las células huésped, lo que les permitirá una mayor supervivencia, así como resguardarse dentro de ellas, ocasionando que la infección permanezca latente o que los periodos sintomáticos sean recurrentes. Dicha localización intracelular les permite un mayor porcentaje de supervivencia ya que las propias defensas de la célula huésped las protegen de posibles agentes nocivos para ellas. La mayoría de los antibióticos si bien no penetran en el interior de las células (aminoglucósidos, B-lactámicos) los que lo hacen no permanecen por demasiado tiempo en su interior, lo que hace que el manejo convencional con terapia antimicrobiana tenga ciertas limitaciones en su uso y aplicación.

Además, como cualquier otro fármaco, los antibióticos se distribuyen de manera inespecífica por el organismo, causando ciertos efectos secundarios, problemas de mala

absorción del mismo, o incluso la destrucción del fármaco por el metabolismo del huésped.

A pesar de que la búsqueda de nuevos antibióticos sigue siendo uno de los principales objetivos de las investigaciones médicas, algunos consideran centrar su atención en contar con la ayuda de la nanotecnología para mejorar la terapéutica antimicrobiana.

Como se mencionó previamente, los fármacos aplicados o encapsulados en nanopartículas mediante la nanotecnología, cambian considerablemente sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estas partículas tienen una gran ventaja sobre las micropartículas, ya que proporcionan la entrega sostenida de los agentes terapéuticos para ciertas enfermedades difíciles de tratar, y cuyos tratamientos conllevan numerosos efectos adversos indeseables para el paciente. Debido a su tamaño (<100nm), las nanopartículas son capaces de atravesar barreras biológicas, por lo que son capaces de acceder a órganos, tejidos y células de una forma más efectiva y eficaz, en las cuales partículas de mayor tamaño no podrían acceder.

Las nanopartículas utilizan diferentes mecanismos para evadir la resistencia antimicrobiana a fármacos contenidos en su interior, como la liberación de óxido nítrico, quitosano contenido en NPs o bien mediante la inclusión no de 1 sino de varios fármacos en el interior de la NP.

Estas NPs sirven también para superar diferentes mecanismos de resistencia, tales como: disminución de la captación del antibiótico, aumento de canales que expulsan los fármacos de la célula huésped, la formación de biofilm, y la estancia intracelular de la bacteria, por lo cual también se utilizan como nanovehículos que dirigen los antibióticos al foco de infección.

El uso de las nanopartículas como vehículos de agentes antimicrobianos supone integrar grandes ventajas respecto a su administración convencional en micropartículas

o partículas de mayor tamaño. Pueden ser diseñados para ser activados por determinados estímulos para llevar a cabo la entrega dirigida, como sensores biológicos, lo que podría ser útil para tratar el absceso infeccioso que es frecuentemente ácido y reduce la potencia de la terapia antimicrobiana convencional, además de reducir los efectos adversos de los antimicrobianos en comparación a los producidos por antibióticos tradicionales. Todo esto supone un gran avance en el campo de la medicina, y específicamente, en el de las infecciones, ya que no permite obtener un menor número de efectos adversos, así como una gran dificultad para el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos. (6)

Infecciones asociadas a implantes ortopédicos.

El reemplazo articular con colocación de prótesis, la fijación interna y/o externa de fracturas con material de osteosíntesis, la reconstrucción ligamentaria o tendinosa y otros tantos procedimientos que involucra la colocación de implantes ortopédicos se han tornado altamente frecuentes en la práctica cotidiana de la cirugía ortopédica y traumatológica. La infección asociada al uso de este tipo de implantes ortopédicos, tanto para el manejo de la patología degenerativa crónica, como para el tratamiento de lesiones en agudo, como fracturas, es la principal complicación asociada a estos dispositivos y es un desafío que aun hoy en día se encuentra sin resolver de una manera satisfactoria, al contrario, dichas infecciones han aumentado en los últimos años. (9)

La frecuencia de infecciones asociadas a implantes ortopédicos es relativamente baja (0.5-5%) para reemplazos articulares (<1-2% en instituciones con cirujanos altamente especializados), sin embargo, estas tienen consecuencias devastadoras, pudiendo condicionar el retiro del implante y su sustitución temprana en la mayoría de los casos, exponiendo al paciente a alto riesgo de recidiva infecciosa. (9)

Actualmente las tasas de infección notificadas en reemplazos primarios de cadera y rodilla son del 0.3-0.6% y 1% respectivamente, sin embargo, el riesgo a corto plazo de

infecciones periprotésicas en artroplastia total primaria de rodilla y cadera es del 0.4 y 0.2% respectivamente (9)

El aseo quirúrgico con conservación del implante ortopédico y el uso de terapia antimicrobiana por vía sistémica es la conducta a seguir ante esta complicación, sin embargo, no siempre es efectiva ante una infección ya establecida (9)(10). Muchas veces se requiere del retiro del componente protésico o el material de osteosíntesis colocado, incluso en la realización de artrodesis para poder controlar infecciones graves. El riesgo continuo de infección es inherente al uso de implantes ortopédicos, y se ha calculado que la presencia de un cuerpo extraño reduce hasta 100,000 veces el inóculo mínimo necesario de *S. Aureus* para desencadenar una infección (hasta <100ufc) (9)

El uso de terapia antibiótica profiláctica no ha logrado prevenir totalmente el desarrollo de infecciones periimplante, dado que es frecuente la presencia de multirresistencias bacterianas y la posibilidad de una diseminación hematogena tardía; y una vez que la infección se ha establecido y se ha formado una biopelícula (biofilm) en la superficie del implante, el tratamiento antibacteriano es mucho menos eficaz para el control de la infección, y la remoción del implante y su sustitución son la única forma de erradicar el problema hoy en día. La mayoría de los antibióticos son raramente efectivos en contra de las biopelículas formadas por el proceso infeccioso. (9)(10)

Hasta el día de hoy se ha demostrado que las infecciones asociadas a implantes ortopédicos son secundarias a la presencia de microorganismos aerobios gram positivos, principalmente del género *Staphylococcus*, de los cuales los más estudiados son *S. Aureus* y *S. Epidermidis*, microorganismos en los cuales se han concentrado la mayoría de las investigaciones en cuanto a infecciones periimplante se refiere. (9)(11) Otros patógenos, que, aunque son menos frecuentes que los anteriores, se encuentran presentes en gran parte de las infecciones periimplante y que normalmente representan un reto en cuanto a su tratamiento y erradicación son: *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Staphylococos* coagulasa negativos.

La resistencia de dichas bacterias contra antibióticos β -lactámicos (penicilinas) es alta. La administración de antibióticos locales a través del cemento óseo cargado con antibacterianos representa una manera exitosa y costo-efectiva para prevenir infecciones asociadas a implantes ortopédicos.

Patogénesis de las infecciones asociadas a implantes ortopédicos

Como se comentó previamente, la infección asociada a implantes ortopédicos difiere en gran medida de las demás infecciones posquirúrgicas por el hecho de contener material foráneo dentro del lecho quirúrgico, lo que disminuye en gran medida la cantidad de inóculo bacteriano necesario para producir una infección.

Lo primero que hay que mencionar es que la interfase entre el material y los

tejidos está caracterizada por un sistema inmunológico disfuncional (denominado: *locus minoris resistentiae*). Esto se debe a que la presencia de micromovimientos del implante ortopédico generan detritus celulares, asociados al desgaste del material y de los tejidos, lo cual inhibe fuertemente la respuesta inmune. (12)

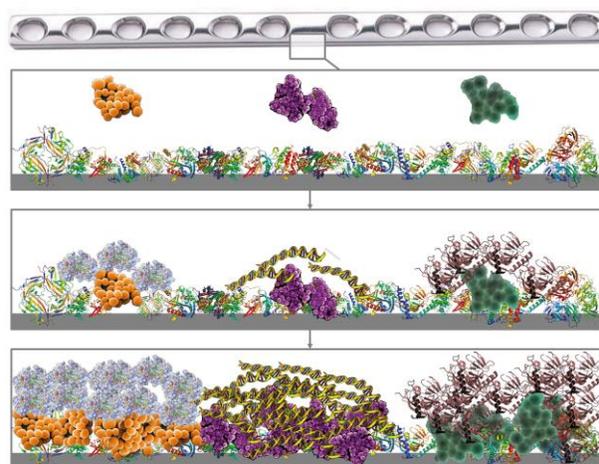


Figura 5: Adhesión y formación de biofilm en infecciones periimplante. (9)

En segundo lugar, la presencia de los implantes ofrece un soporte para el anclaje microbiano y favorece la formación de biofilm, incluso algunos metales facilitan nutrientes y determinados iones liberados que son necesarios en el proceso biológico de la bacteria para su desarrollo. Por tanto, bajo estas circunstancias, incluso patógenos oportunistas de virulencia relativamente baja pueden colonizar la superficie del implante y desarrollar un proceso infeccioso. (9)

Las bacterias pueden existir en 2 formas o estados principales: forma planctónica, en la que se encuentran suspendidas en un medio líquido o de libre flotación, y la forma sésil, en la que se encuentran contenidas en colonias adheridas a una superficie sólida formando una estructura compleja denominada “biofilm”. Se estima que aprox. El 65% de todas las infecciones bacterianas en los seres humanos son causadas por bacterias que forman este tipo de estructuras, siendo responsables de las infecciones asociadas a implantes. (13)

El biofilm se puede definir como una comunidad bacteriana inmersa en un medio líquido, caracterizada por bacterias que se hallan unidas a un sustrato o superficie, o bien unas a otras, y que se encuentran embebidas en una matriz extracelular producida por ellas mismas. Las bacterias dentro del biofilm muestran un fenotipo alterado en cuanto al grado de multiplicación celular o la expresión de sus genes. (13)

La vía de contaminación más común para el desarrollo de infecciones periimplante es la contaminación directa del sitio quirúrgico, sin embargo, una diseminación hematogena tardía también se encuentra descrita dentro de la etiología del agente bacteriano.

Microorganismos autosecretantes de una matriz de polisacáridos.

Esta estructura retiene nutrientes de las células que la constituye y las protege contra la respuesta inmune y los agentes antimicrobianos debido a su tamaño y formación molecular. Está compuesta por 3 componentes principales: los microorganismos, los cuales son su elemento clave, una superficie de adherencia y un microambiente. Una vez que se ha establecido el biofilm es prácticamente imposible erradicar la infección incluso con altas dosis de antibiótico, ya que se requiere más de 1000 veces la dosis estándar de antibacterianos para eliminar una bacteria en una biopelícula.

Los patógenos involucrados en este tipo de infecciones poseen una serie de proteínas de membrana encargadas de lograr la adherencia a las proteínas adsorbidas

en la superficie del implante, estas reciben el nombre de adhesinas o MSCRAMM (microbial Surface components recognizing adhesive matrix molecules) y tienen como objetivo principal la adhesión al colágeno y la fibronectina, por lo que se encuentran implicados directamente en la estabilización activa de la adhesión microbiana (9)

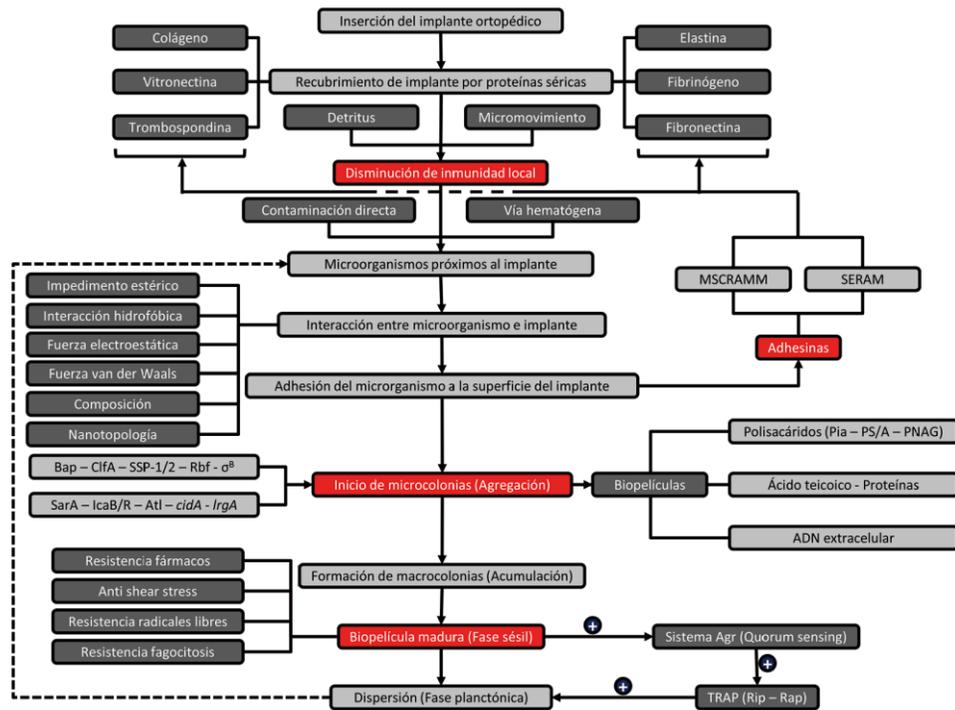


Figura 6: Patogenicidad de las infecciones asociadas a implantes ortopédicos (9)

La formación del biofilm se lleva a cabo en 2 pasos: el primero es la adhesión de las bacterias en la superficie polimérica del implante, como ya se describió, y el segundo corresponde a la maduración mediada por factores extracelulares, con el objetivo de formar una multicapa intercelular. Uno de los primeros factores descritos capaces de mediar la acumulación de biofilm en especies de *Staphylococcus* es el Pia. Este es considerado una unión célula-célula, con la consecuente acumulación de biofilm. La fase más importante en la formación del biofilm es la acumulación y esta mediada por Pia. Recientemente se ha encontrado además que dicha molécula es producida también en diversas cepas de *E. coli*.

La relación entre el uso de vancomicina y la acumulación de biofilm es importante, ya que el efecto de la vancomicina en la inhibición o erradicación del biofilm de *S. aureus*

es controversial, y se ha demostrado en varios estudios que la penetración de vancomicina a través del biofilm es limitada; de hecho, a pesar de que la vancomicina es un antibiótico antistaphylococos, la falla terapéutica de este agente antimicrobiano es frecuente en este tipo de infecciones; y de hecho el uso de la vancomicina en cepas de *staphylococos* resistentes a la misma genera sobreproducción de Pia, y por ende promueve la formación del biofilm. (9)

Prevención en de infecciones asociadas a implantes ortopédicos.

Como se mencionó antes, una vez que se ha establecido la formación del biofilm en una infección periimplante, es prácticamente imposible erradicar la misma sin el retiro del material de osteosíntesis; por tanto, los estudios de manejo actuales se enfocan en la prevención de la formación del mismo. Dentro de las estrategias más recientes para prevenir las infecciones asociadas a implantes ortopédicos esta la utilización de materiales bioactivos con naturaleza intrínsecamente antimicrobiana, los cuales se basan en sustancias con propiedades bacteriostáticas/bactericidas, algunos usados como desinfectantes tópicos (plata, cobre, clorhexidina, triclosan) o antimicrobianos (gentamicina, rifampicina, teicoplanina, vancomicina, etc). Estas son las 2 técnicas más comunes para prevenir la adhesión y difusión de microorganismos en las superficies.

El “estándar de oro” para la liberación de antimicrobianos de forma local actualmente es el cemento óseo impregnado con los mismos (PMMA). Sin embargo, existen limitaciones asociadas al uso de dichos antibióticos locales: las concentraciones del antibiótico se mantienen por largos periodos, lo cual puede favorecer las resistencias bacterianas, los antibióticos convencionales no penetran el biofilm, la reacción exotérmica del PMMA inactiva muchos fármacos, y dichos antimicrobianos son pobremente biocompatibles. (9)

El uso de nanopartículas de sílice liberadoras de óxido nítrico *in vitro* para destruir células protegidas por biofilm demostró una efectividad >99%, sin embargo, su citotoxicidad fibroblástica limita su uso en traumatología y ortopedia, pero ello representa

un amplio campo de estudio para futuros esquemas tanto terapéuticos como preventivos en el desarrollo de infecciones asociadas a implantes. (9)

Uso de las nanopartículas en el manejo de infecciones asociadas a implantes ortopédicos.

Una de las estrategias que ha tenido mayor auge en la actualidad es el uso de la nanotecnología en terapias antimicrobianas para el manejo y prevención de las infecciones asociadas a la colocación de implantes ortopédicos y la formación de biofilm. Los nanomateriales poseen múltiples características especiales debido a su tamaño tan pequeño (<100nm). Esto les confiere a las nanopartículas una enorme superficie de contacto, alta reactividad y una fácil penetración dentro de la matriz extracelular del biofilm y las membranas celulares.

Se ha reportado que varias clases de nanopartículas y nanocomponentes tienen eficacia para el tratamiento de infecciones, incluso en

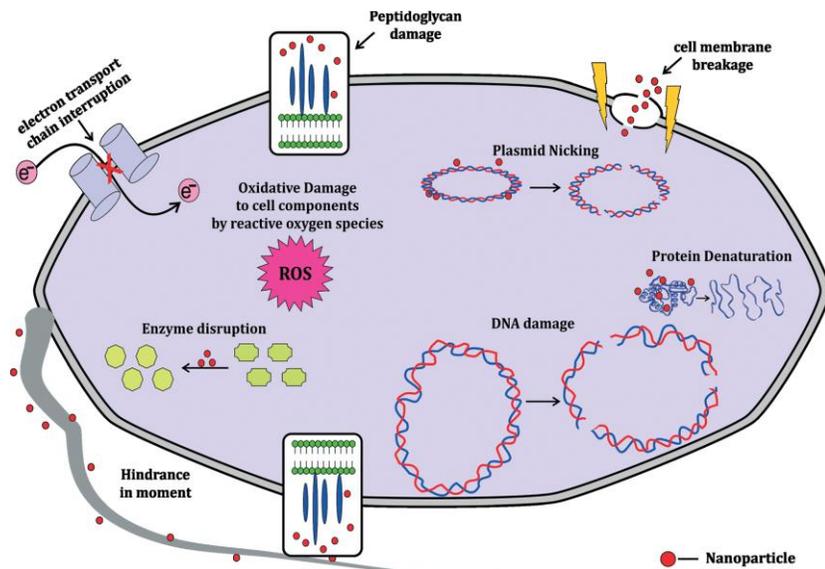


FIGURA 7: MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS EN LAS CÉLULAS BACTERIANAS Y SUS COMPONENTES. (12)

aquellas con múltiples resistencias bacterianas. Estudios recientes han demostrado que los nanomateriales pueden emplearse para eliminar el biofilm preformado, o para evitar su formación en las superficies de los implantes ortopédicos. La combinación de nanopartículas con terapia antibiótica presenta una actividad antibiofilm.

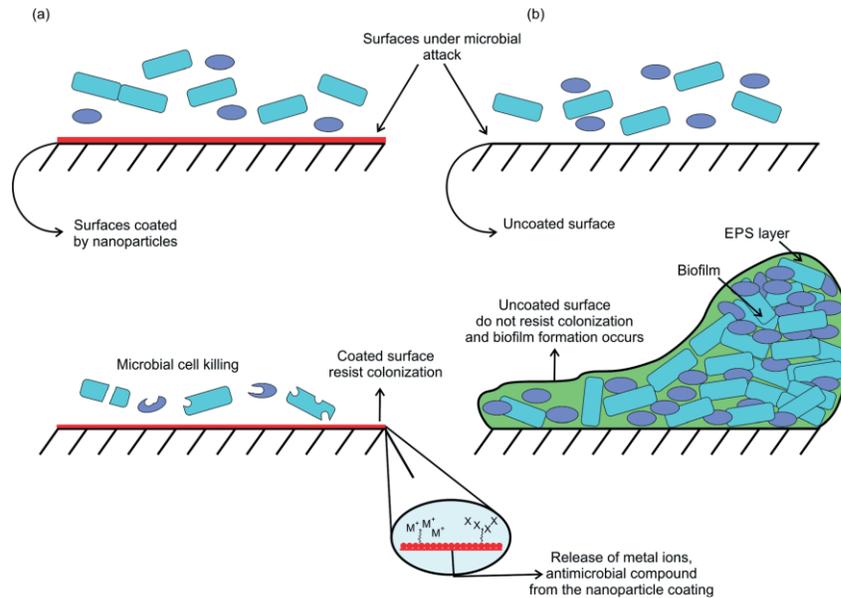


FIGURA 8: INHIBICIÓN DE LA FORMACIÓN DE BIOFILMS POR LAS NANOPARTÍCULAS. (12)

Existen 3 principales mecanismos por los cuales el biofilm ejerce un mecanismo de resistencia bacteriana: el primero es la matriz del biofilm, que actúa como una barrera para los antibióticos, el segundo el crecimiento lento o estado de latencia en el que permanecen las bacterias dentro del biofilm probablemente altera su expresión génica y el microambiente celular, lo que podría condicionar otro mecanismo de resistencia, y en tercer lugar la transferencia de DNA de célula a célula una vez que las bacterias son exteriorizadas fuera del microambiente del biofilm y transfieren su resistencia.

Como se mencionó anteriormente, las nanopartículas poseen ciertas características que las hacen sumamente eficaces en el tratamiento de este tipo de infecciones, como su pequeño tamaño, extensa superficie de contacto y su alta naturaleza reactiva, características que las convierten en vehículos ideales de ciertos fármacos y sustancias. (9)

Las nanopartículas presentan mecanismos de acción microbicida totalmente diferentes a los antibióticos convencionales, proporcionando así una alternativa promisoriosa. Los mecanismos de toxicidad que presentan las nanopartículas con acción bactericida sobre los microorganismos no han sido completamente dilucidados, aunque

se han postulado algunos. Entre ellos se pueden mencionar perturbaciones en las funciones de la membrana celular, el ingreso de las nanopartículas a la célula bacteriana, o la producción de especies oxidativas debido a la presencia de nanopartículas en el interior de la célula. **(13)**

Los sistemas de nanopartículas para el tratamiento de infecciones óseas pueden dividirse a grandes rasgos en 2 grupos: aquellos que encapsulan agentes antibióticos que tienen una relevancia significativa en el manejo de infecciones óseas (como estructuras lipídicas y nanopartículas poliméricas) o bien aquellos sistemas de nanopartículas con actividad antibacteriana intrínseca (nanopartículas metálicas) **(14)**

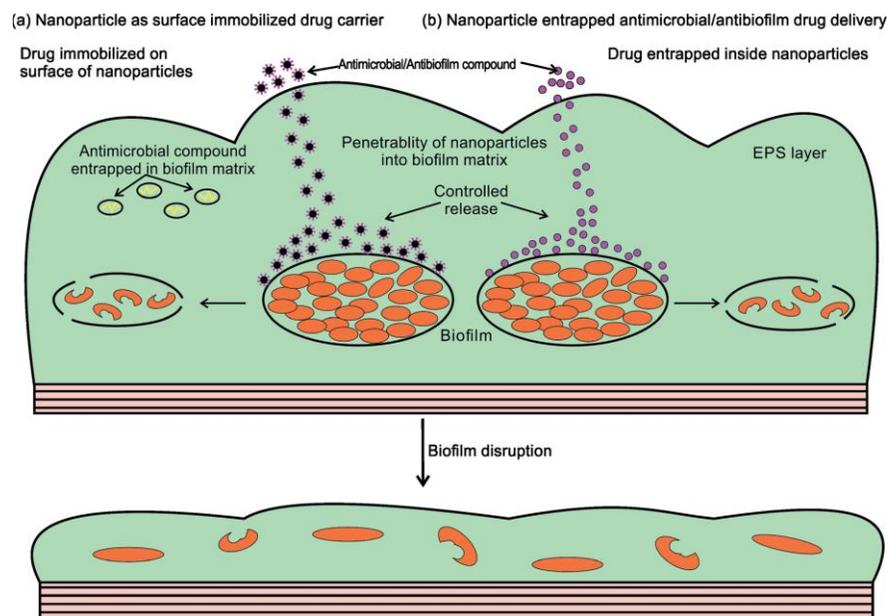


FIGURA 9: INTERRUPCIÓN EN LA FORMACIÓN DE BIOFILM POR NANOPARTÍCULAS ANTIMICROBIANAS. **(12).**

Nanopartículas lipídicas

Existen 2 tipos de nanopartículas lipídicas con relevancia significativa en la terapia antimicrobiana, las nanopartículas lipídicas sólidas y los liposomas. Al momento no hay nanopartículas lipídicas sólidas suficientemente estudiadas para su uso en el tratamiento de infecciones óseas, por lo cual las investigaciones se han enfocado en la encapsulación

de agentes antibióticos dentro de los liposomas para de esta manera controlar su liberación y potenciar su actividad antibiofilm, comparado con los fármacos no encapsulados. (14)

Estos sistemas pueden ser administrados de forma intravenosa, pero pueden ser incorporados dentro de partículas tanto biodegradables como no biodegradables, y ser incorporadas dentro de vehículos tales como cemento óseo para su liberación constante. Debido a su alta afinidad por la hidroxiapatita, los liposomas pueden fácilmente acumularse en las superficies de implantes ortopédicos que contengan hidroxiapatita, e incrementar la concentración local de antimicrobianos, y además poseen una alta actividad antibiofilm. (14)

Nanopartículas de polímeros coloidales.

Los polímeros más comúnmente utilizados para la encapsulación de agentes antibióticos para el tratamiento de infecciones óseas han sido el ácido poliglicólico (PLGA), quitosan y acrilatos, aislando y encapsulando antibióticos como tetraciclinas y amoxicilina dentro de la nanopartícula e incorporándola a microesferas con hidroxiapatita para su liberación continua dentro de implantes ortopédicos. dentro de los cementos óseos no biodegradables, el polimetilmetacrilato es por mucho el polímero más utilizado, sin embargo, la incorporación de antibióticos a la estructura del PMMA para la liberación continua del fármaco presenta varios pormenores. en primer lugar, los cambios en la composición del material pueden alterar sus propiedades físicas y mecánicas y comprometer su función de soporte de cargas. en segundo lugar, algunos antibióticos con termosensibles y pierden sus propiedades antimicrobianas antes las temperaturas extremas, como las que se presentan en la reacción exotérmica del PMMA.

Teniendo lo anterior en mente, las nanopartículas cargadas con antibióticos compuestas por quitosano o derivados de este han sido una de las principales estrategias para promover la liberación adecuada del antibiótico del compuesto de PMMA. el quitosano es un polímero biodegradable y biocompatible con actividad antibacteriana intrínseca debido a su alta positividad de cargas. por ejemplo, en un estudio la incorporación de nanopartículas cargadas con gentamicina y compuestas de quitosano o derivados del mismo dentro de cementos óseos de PMMA fue capaz de reducir la adhesión de *S. aureus* y *S. epidermidis* en la superficie del material. (14)

Híbridos de lípidos y polímeros.

En este caso, los liposomas son combinados con numerosos antibióticos y posteriormente sin incorporados dentro de microgránulos de ácido poliglicólico. Estos sistemas, al ser implantados en defectos óseos, guardan una liberación sustancial de antibiótico de forma local, a pesar de la naturaleza biodegradable de los híbridos. (14)

Nanopartículas basadas en sales de calcio

Los cementos óseos basados en sales de calcio han sido asociados con nanopartículas lipídicas o polímeros cubiertos por antibióticos como una estrategia para promover la liberación continua del fármaco de manera local. La hidroxiapatita cálcica, así como ciertos biomateriales basados en sales de calcio han sido utilizados para recubrir implantes de acero inoxidable y de titanio con el fin de mejorar su biocompatibilidad y reducir la corrosión. El depósito de nanopartículas de hidroxiapatita en las superficies metálicas ha demostrado resultados prometedores en términos de osteointegración a pesar de la gran superficie de contacto de estas partículas. Estas nanopartículas se han utilizado como acarreadores de antibióticos o asociados con metales con actividad antimicrobiana como plata, cobre, cobalto o estroncio. Antibióticos como vancomicina o clindamicina se han utilizado siendo encapsulados dentro de nanopartículas de hidroxiapatita, mostrando un aumento en la liberación del mismo y

aumentado su actividad antimicrobiana en contra de varias cepas bacterianas productoras de biofilm (14) Además, la biocompatibilidad prolongada de estos sistemas de nanopartículas demuestran que estas inducen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, mejorando así la osteointegración y fijación del componente al tejido óseo.

A pesar de lo anterior, el uso de nanopartículas de hidroxiapatita cubiertas con agentes antimicrobianos se ha visto limitado debido al surgimiento de cepas altamente resistentes a los antibióticos convencionales, motivo por el cual una opción a seguir ha sido la integración de nanopartículas metálicas con actividad antimicrobiana a las partículas de hidroxiapatita cálcica para disminuir las resistencias bacterianas, tales como las nanopartículas de hidroxiapatita asociadas a estroncio y plata, siendo este último el que arroja resultados más prometedores para el tratamiento de infecciones óseas. (14)

Nanopartículas de metal

Las nanopartículas de metal poseen una ventaja con respecto a los antimicrobianos convencionales, y es que estas no diferencian entre microorganismos resistentes y aquellos que son sensibles al antibiótico, sin embargo, del mismo modo poseen una desventaja, y es que, al poseer una naturaleza inespecífica, no reconocen entre microorganismos patógenos y aquellos que no lo son. estudios recientes indican que las nanopartículas perturban la integridad de las membranas del biofilm interactuando con el DNA extracelular, proteínas de membrana y lípidos del mismo, y generando así un mecanismo de defensa en contra de la formación de estas películas.

Las nanopartículas obtenidas de diferentes tipos de metales han demostrado tener un potencial antibiofilm significativo. Las nanopartículas de metal que han mostrado tener mayor actividad antibiofilm son las nanopartículas de plata, las nanopartículas de hierro, las nanopartículas de cobre, las de zinc y las de magnesio.

Nanopartículas de Plata

Existen antecedentes que se remontan a la época antigua, en el imperio romano, donde se empleaba la plata para potabilizar el agua, y en la actualidad se sigue utilizando en muchos mecanismos de purificación. A mediados del siglo XIX se usaba Oxido de plata para permitir la epitelización y promover la cicatrización de heridas. En los años 40, en pleno surgimiento de la penicilina como antibiótico, se introdujo el uso de la plata para el tratamiento de infecciones bacterianas. En 1968 el nitrato de plata fue combinado con sulfamida para formar una crema de sulfazida de plata, la cual sirve como agente antibacteriano contra *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas spp*, y también se probaron sus propiedades antifúngicas y antivirales (13)

Varios estudios actuales han reportado que las nanopartículas de plata demuestran tener la eficacia más alta de los nanometales estudiados hasta la fecha. Hoy en día son utilizados en diversos sistemas de liberación de fármacos y en el desarrollo de nanosensores. La actividad de las nanopartículas de plata depende de su tamaño, forma y composición química. Catéteres impregnados con nanopartículas de plata han demostrado en estudios *in vitro* que estas presentan actividad antimicrobiana y previenen la formación de biofilm de diversas cepas de *E. coli*, *Enterococcus spp*, *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *P. aeruginosa* y *Candida Albicans*. Se ha descrito además que el uso de nanopartículas de plata en combinación con agentes antimicrobianos potencia el efecto de estos últimos en el tratamiento de infecciones. La actividad antimicrobiana de antibióticos como cloranfenicol, kanamicina, eritromicina, y ampicilina en contra de bacterias gram-positivas y negativas se vio potencializada con el uso de estos en conjunto con nanopartículas de plata. (12)

Nanopartículas de Zinc

Las nanopartículas de Zinc son la segunda variedad de nanopartículas metálicas que se han estudiado con más ahínco, ya que ha reportado actividad antibiofilm significativa. Nanopartículas de Óxido de Zinc en compuestos con cloruro de Polivinilo mostraron tener un efecto antibiofilm en contra de *S. aureus* comparado con el polímero por sí solo.

Otras nanopartículas metálicas han sido estudiadas, y aunque han demostrado tener una eficacia y actividad antibiofilm más limitada que los anteriores descritos, siguen en boga estudios relacionados con los mismos, tales como las nanopartículas de hierro, las nanopartículas de cobre, de selenio, estroncio y de magnesio. (12)

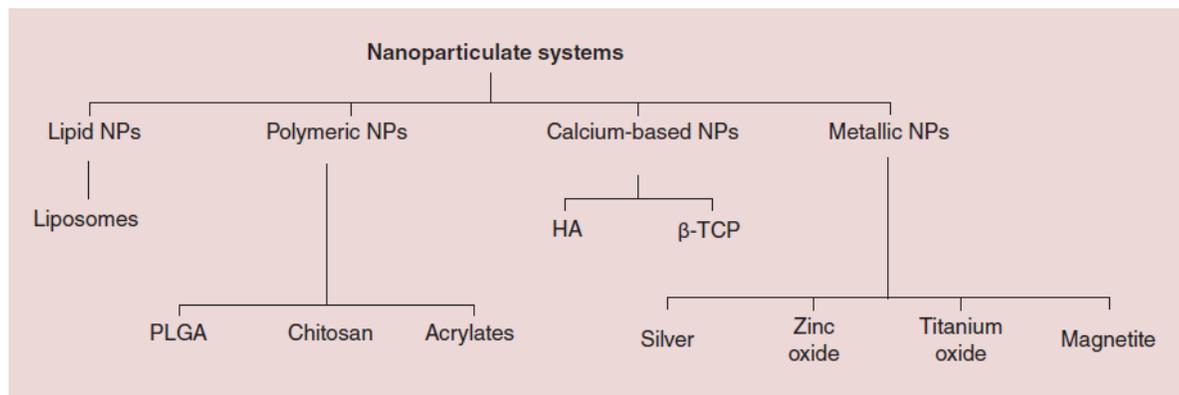


Figura 7: Representación esquemática de los esquemas de nanopartículas más relevantes para el tratamiento de infecciones óseas. (14)

A pesar de las sorprendentes aplicaciones que pueden tener como agentes antimicrobianos y antibiofilm, las nanopartículas tienen ciertas limitaciones a considerar. En general, su extensa superficie de absorción y su alta reactividad pueden ser el motivo principal de sus efectos adversos; además, algunas nanopartículas contienen elementos tóxicos en su composición, los cuales permanecen dentro de las nanopartículas, y una

vez que entran al organismo pueden condicionar ciertos efectos indeseables; por lo cual se está poniendo especial interés en desarrollar mecanismos de síntesis de nanopartículas eco-amigables, que sean menos tóxicas para el organismo vivo.

La mayoría de los estudios llevados a cabo a la fecha con respecto a la actividad y eficacia del uso de nanopartículas como antimicrobianos corresponden a estudios *in vitro*, y muy pocos estudios son realizados *in vivo*, por lo cual, como ya se mencionó, hace falta más investigación al respecto para poder considerarlos como una terapia segura y eficaz (6). Sin embargo, no cabe duda que representan un elemento que brilla con luz propia al considerar las opciones de tratamiento actuales para prevenir o tratar las infecciones asociadas a la colocación de implantes ortopédicos, y a la formación de biofilm que tantas complicaciones ocasionan diariamente a los profesionales de la salud en cirugía ortopédica y traumatológica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana como nanopartículas o nano-transportadores mejora la eficacia del tratamiento y profilaxis antibiótica, así como el pronóstico en los pacientes con patología ortopédica, así como infecciones Óseas e infecciones periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional?

JUSTIFICACION:

Una de las principales y más frecuentes complicaciones dentro de la cirugía ortopédica y traumatológica es la infección del sitio quirúrgico, manifestado tanto en infecciones de herida quirúrgica como a nivel periimplante. Dichas complicaciones alargan el tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo de terapia antimicrobiana por paciente infectado, eleva los costos del tratamiento y aumenta en gran medida la morbi-mortalidad de los pacientes.

En la actualidad las infecciones intrahospitalarias son cada vez más frecuentes, la literatura internacional reporta un 38% de infecciones de sitio quirúrgico y hasta el 17% del total de las infecciones nosocomiales; de acuerdo con el CDC, se estima que ocurren cerca de 500,000 casos de infecciones al año en estados unidos, lo cual es causado en su mayoría por la resistencia a los antibióticos convencionales.

La frecuencia de infecciones asociadas a implantes ortopédicos ha ido en aumento (0.5-5%) para reemplazos articulares (<1-2% en instituciones con cirujanos altamente especializados). Actualmente las tasas de infección notificadas en reemplazos primarios de cadera y rodilla son del 0.3-0.6% y 1% respectivamente, sin embargo, el riesgo a corto plazo de infecciones periprotésicas en artroplastia total primaria de rodilla y cadera es del 0.4 y 0.2% respectivamente (9)

El riesgo continuo de infección es inherente al uso de implantes ortopédicos, y se ha calculado que la presencia de un cuerpo extraño reduce hasta 100,000 veces el inóculo mínimo necesario de *S. aureus* para desencadenar una infección (hasta <100ufc) (9)

En el Hospital de Ortopedia de la UMAE Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Ciudad de México, IMSS, un paciente en promedio suma 12 días de hospitalización cuando presenta una ISQ, con un costo directo de \$5,038 dólares en su estancia. La tasa de infección intrahospitalaria es del 1.0% en 1998 y 3.1% en el año 2007.

A pesar de los avances en el campo de la profilaxis antibiótica y las nuevas técnicas quirúrgicas, la frecuencia de infección se ha mantenido constante en los últimos años. Las bacterias contenidas en el biofilm se mantienen protegidas de la respuesta inmune, del sistema fagocítico-mononuclear y de los antimicrobianos convencionales; por

lo que es necesario el retiro del implante y los múltiples desbridamientos quirúrgicos para lograr la erradicación de dichas infecciones en la mayoría de los casos.

Todo esto ha motivado el interés de los médicos ortopedistas, de buscar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de la profilaxis y el tratamiento antibiótico, cuya finalidad es la rápida recuperación del paciente y su reintegración a sus actividades de la vida diaria.

Numerosos estudios in vitro e in vivo en modelos animales han demostrado la gran eficacia que muestra el uso de nanoterapias antimicrobianas en el manejo y erradicaciones de infecciones óseas, incluso en aquellas donde se ha presentado la formación de biofilm; por lo cual es una de las áreas de estudio más amplias a analizar y estudiar para poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de pacientes con este tipo de infecciones.

OBJETIVO

Conocer la efectividad y seguridad del uso de las nanopartículas y los nanotransportadores en el manejo y prevención de infecciones óseas e infecciones periimplante

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Analizar la literatura actual disponible en cuanto a la aplicación de nanopartículas y nanotransportadores en pacientes con infecciones óseas periimplante

- Conocer los posibles efectos secundarios en el uso de nanomedicina aplicada a terapia antimicrobiana
- Analizar el mecanismo de acción que tienen ciertas nanopartículas y/o nanotransportadores en el control y prevención de infecciones óseas periimplante
- Determinar la eficacia del uso de terapia antimicrobiana mediante nanopartículas en el tratamiento de infecciones óseas con microorganismos multirresistentes
- Conocer el mecanismo mediante el cual las nanopartículas y/o nanotransportadores son capaces de evitar la formación de biofilm
- Conocer el mecanismo mediante el cual las nanopartículas y/o nanotransportadores son capaces de penetrar la biopelícula y controlar ciertos tipos de infecciones periimplante.
- Conocer las diferentes presentaciones existentes para el uso de nanopartículas en terapia antimicrobiana y su posible aplicación en seres humanos.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La aplicación de nanotecnología en terapia antimicrobiana en el tratamiento y prevención de infecciones óseas periimplante es segura y más efectiva que la terapia antimicrobiana convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trató de una revisión sistemática

Criterios de selección de los estudios

Tipos de estudios: Se incluyeron de primera intención todos aquellos ensayos clínicos controlados, aleatorizados en humanos y artículos de revisión en los cuales se utilizaron nanopartículas en patología ortopédica, así como en infecciones óseas e infecciones periimplante. En caso de que el número de estudios referentes sea limitado o nulo, se incluyeron estudios de tipo cohorte y/o casos y controles, con la consecuente adecuación metodológica en la comprobación de la calidad de los mismos.

Tipos de participantes: Pacientes que cuenten con diagnóstico de patología ortopédica y/o de infecciones óseas o infecciones periimplante, en los cuales se haya administrado nanopartículas o nano-fármacos de forma sistémica, y de manera profiláctica o terapéutica

Tipos de intervenciones:

- Administración de nanopartículas

Tipo de seguimiento:

Seguimientos primarios:

- Resultado funcional: Estudios en los cuales se hayan realizado evaluaciones funcionales, calidad de vida y satisfacción mediante escalas o cuestionarios validados.

- Seguimiento clínico. Mediante sintomatología, signología, valoración de cuenta leucocitaria, pruebas de funcionamiento hepático, reactantes de fase aguda, presencia de complicaciones (fistula séptica o aséptica, infección recurrente, pérdida cutánea y de tejidos blandos, pérdida ósea)

Seguimientos secundarios:

- Complicaciones que requieren reintervenciones
- Microorganismo aislado

Estrategias de búsqueda:

Palabras clave: Se utilizaron los términos MeSH *nanopartícula (nanoparticle)*, *nanotransportador (nanocarrier)*, *infección osea (bone infection)*, *infección periimplante (periimplant infections)*, *osteomielitis (osteomyelitis)*,

Búsquedas electrónicas: La búsqueda de la información se realizó a través de las bases de datos electronicas: Cochrane bone, Cochrane central register of controlled trials, MEDLINE a través de Pubmed, EMBASE, EBSCO y Google Academic, sin restricciones en la fecha de publicación y en los idiomas inglés y español.

Criterios de inclusión: ensayos clínicos controlados, aleatorizados en humanos y artículos de revisión en los cuales se utilizaron nanopartículas en patología ortopédica, así como en infecciones óseas e infecciones periimplante, sin restricciones en la fecha de publicación y en los idiomas inglés y español.

Criterios de exclusión: Aquellas publicaciones elaboradas como ensayos clínicos, pero que sean estudios en animales o estudios *in vitro*.

Criterios de eliminación: Aquellas publicaciones que no cumplan con los criterios de inclusión.

Comprobación de la calidad de los estudios.

Se realizó la comprobación de los ensayos clínicos de acuerdo a las listas CONSORT para estudios pragmáticos, diseñadas para revisar, evaluar e informar decisiones acerca de la práctica clínica respecto a ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Recolección de datos y análisis.

Una vez concluida la búsqueda y recolección de la información, se llevó a cabo la comprobación de la calidad de los estudios de acuerdo a las listas CONSORT, y posteriormente se realizó el análisis y evaluación de la misma utilizando la metodología Delphi, la cual consiste en la selección de un grupo de evaluadores que analizan los artículos seleccionados para la revisión, las estimaciones se realizaron en rondas sucesivas, anónimas, con el objeto de llegar a un consenso, pero con la máxima autonomía por parte de los participantes.

De acuerdo a esta metodología se llevaron a cabo las siguientes fases:

- Delimitación del estudio, de acuerdo a la definición del número y la comprobación de los artículos incluidos en el mismo.
- Selección de evaluadores relacionados con el campo de estudio, con la obtención del compromiso de colaboración correspondiente
- Explicación de la metodología de evaluación
- Primera ronda: Se llevó a cabo una primera evaluación de la información por parte de cada uno de los revisores
- Recepción de resultados y análisis de la primera evaluación.
- Segunda ronda: Se realizó una nueva evaluación de la información por parte de los revisores
- Recepción de resultados y análisis de la segunda evaluación

- Foro de debate: Para consenso de opiniones, sobre todo en aquellos casos de mayor contraste
- Análisis estadístico final
- Integración de informe de resultados.

Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión se utilizó la herramienta recomendada para tal fin de acuerdo a Cochrane.

Los aspectos de calidad evaluados fueron la adecuación de la asignación aleatoria, la adecuación de la ocultación de la asignación, el uso del análisis de tipo intención de tratar, el cegamiento de los investigadores, los participantes y la evaluación de los resultados.

Sitio donde se llevó a cabo la revisión:

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Ciudad de México.

VARIABLES

VARIABLES del estudio

NOMBRE	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y escala de medición	Indicador
Nanopartícula	Es una partícula que posee en sus	Se determina el tamaño de la	Cuantitativa	Mg

	tres dimensiones menos de 100 nanómetros	molécula mediante el análisis de las partículas a través del método de dispersión dinámica de la luz.		
Nanotransportadores	Son nanopartículas capaces de transportar en su interior moléculas de distinta naturaleza y llevarlos hacia un destino final previamente determinado	Se determina el tamaño de la molécula mediante el análisis de las partículas a través del método de dispersión dinámica de la luz.	Cuantitativa	Mg
Infección ósea	Afectación de tejido óseo secundario a la presencia de microorganismos productores de infección.	Se determina la presencia de proceso infeccioso mediante la realización de cultivo de sitio afectado, con resultado positivo	Cualitativa	0- negativ o 1- positiv o
Infecciones periimplante	Presencia de trayectos fistulosos que comunican el espacio periférico hacia al dispositivo, o un cultivo positivo por lo menos en dos muestras quirúrgicas de material tomado de tejidos transquirúrgicos, o aspirado articular, o la presencia de neutrófilos en especímenes de tejido, o la	Se determina mediante la obtención de cultivo positivo por lo menos en dos muestras quirúrgicas de material tomado de tejidos transquirúrgicos, o aspirado articular.	Cualitativa	0- negativ o 1- positiv o

	presencia de material purulento durante la cirugía.			
Nano antibióticos	Es una partícula que posee en sus tres dimensiones menos de 100 nanómetros y que contiene en su interior moléculas activas de agentes antimicrobianos en concentración variable	Se determina el tamaño de la molécula mediante el análisis de las partículas a través del método de dispersión dinámica de la luz	Cuantitativa	Mg
Concentración mínima inhibitoria	Es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.	Se mide la concentración más baja de antimicrobiano en mg, el cual es capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.	Cualitativa	Mg/ml

ESTRATEGIA DE ESTUDIO

Una vez aprobado por el SIRELCIS, se llevó a cabo en el Hospital Dr. Victorio de la Fuente Narváez, en el intervalo comprendido entre los meses de marzo a diciembre de 2018, en el servicio de Investigación, una búsqueda sistematizada de artículos relacionados con el uso de nanomedicina en terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas e infecciones periimplante con respecto a su eficacia y seguridad en comparación con la terapia antimicrobiana convencional.

FLUJOGRAMA

Pregunta de investigación

¿El uso de la nanomedicina en terapia antimicrobiana como nanopartículas o nano-transportadores mejora la eficacia del tratamiento y profilaxis antibiótica, así como el pronóstico en los pacientes con patología ortopédica, así como infecciones Oseas e infecciones periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional?



Estrategias de búsqueda

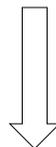
Búsquedas electrónicas: se realizará a través de las bases de datos electrónicas: Cochrane bone, Cochrane central register of controlled trials, MEDLINE a través de Pubmed, EMBASE, EBSCO y Google Academic, sin restricciones en la fecha de publicación y en los idiomas inglés y español.



Lectura detallada de títulos y resúmenes



Reúne criterios de selección.



Selección dudosa.



No reúne criterios de selección.



Inclusión



Búsqueda de texto completo



Exclusión



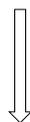
Comprobación CONSORT

Metodología Delphi

Colección de datos



Primera ronda y análisis



Evaluación, Segunda ronda y análisis



Foro de debate



Análisis final



Integración de informe

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Se cuenta con el recurso humano especializado en el área de interés del protocolo, el cual recibió la capacitación correspondiente respecto a la metodología que se utilizó. Los recursos materiales estarán a cargo de los investigadores que participan en el proyecto.

ASPECTOS ÉTICOS.

A. Este protocolo plantea una investigación de riesgo mínimo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, ya que se realizará una revisión sistemática del uso de nanomedicina en terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional.

B. Los procedimientos de la investigación se encuentran dentro del marco del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y de la Declaración de Helsinki.

C. Las contribuciones de este estudio para la sociedad radican en el avance del conocimiento de la importancia del uso de nanomedicina como terapia antimicrobiana en la profilaxis y tratamiento de infecciones óseas periimplante en comparación con la terapia antimicrobiana convencional, lo cual permitirá la creación de estrategias concretas a fin de promover la utilización de esta en el campo de la medicina buscando la mejoría del paciente.

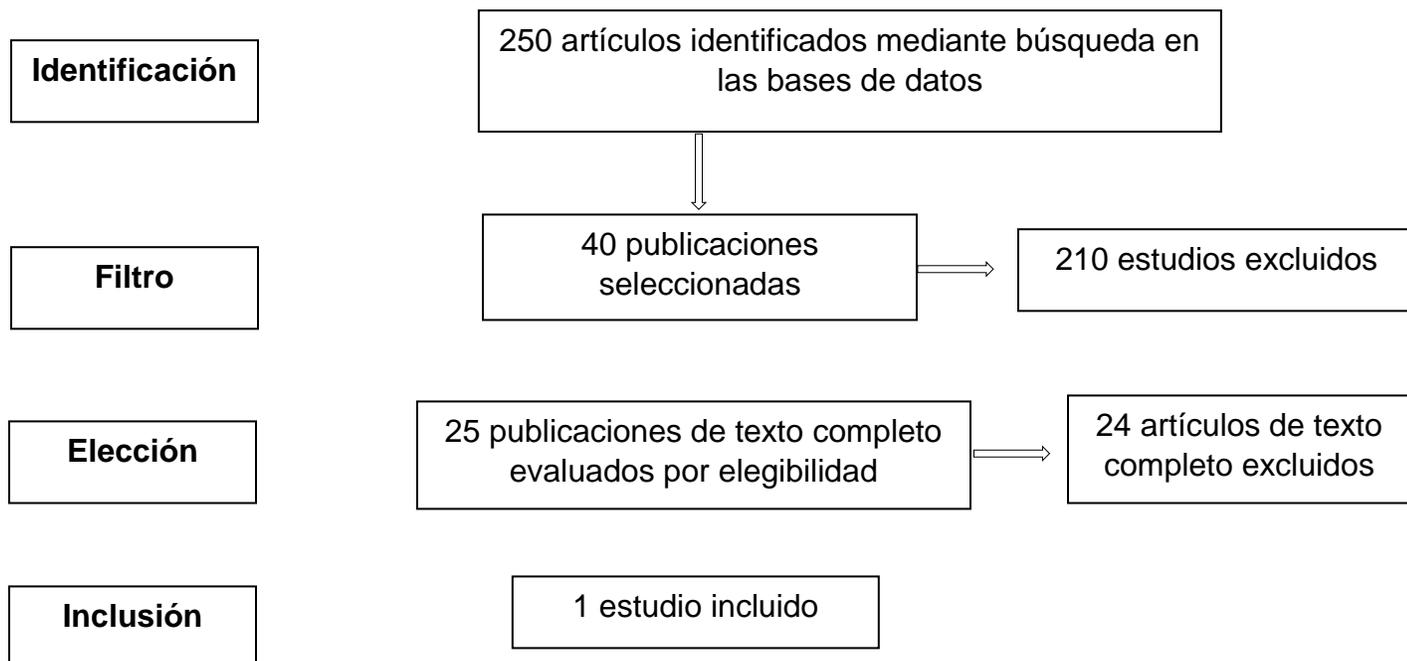
D. El balance riesgo/beneficio de esta investigación está inclinado hacia el beneficio pues al considerarse un estudio con riesgo mínimo y las contribuciones que pudieran derivarse de la presente investigación.

E. La información que se obtenga como parte de este estudio será publicada para el conocimiento del personal de salud.

ANALISIS DE RESULTADOS

La selección de los estudios se llevó a cabo de acuerdo al siguiente flujograma:

DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS FASES DE LA REVISION SISTEMÁTICA.



Resultados de la búsqueda.

La estrategia de búsqueda recuperó un total de 250 estudios. De acuerdo a los criterios de inclusión, fue posible incluir únicamente 1 estudio de tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado en humanos, relacionado al uso de nanopartículas en patología ortopédica, así como en infecciones óseas e infecciones periimplante

Los criterios de exclusión de las publicaciones: aquellas publicaciones elaboradas como ensayos clínicos controlados, pero realizadas en modelos in vitro o en modelos animales, y aquellos que no contaran con los criterios de inclusión antes mencionados.

Evaluación de la calidad metodológica.

Una vez seleccionado el estudio, se llevó a cabo la evaluación de la calidad metodológica de acuerdo a las planillas de lectura crítica según el tipo de estudio (CONSORT 2010), la cual se realizó por 2 revisores de manera independiente.

Nivel de evidencia y grado de recomendación.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación se establecieron de acuerdo a la NICE (Guideline Development Methods) para estudios de intervención (tabla 1 y 2)

Tabla 1. Niveles de evidencia para estudios de intervención	
1 ++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1 +	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1 -	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2 ++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controlados, o estudios de cohortes o de casos-controlados de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2 +	Estudios de cohortes o de casos-controlados bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2 -	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 2. Clasificación de las recomendaciones para estudios de intervención	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Al menos un meta-análisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o • Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados • Evidencia a partir de la apreciación de NICE
B	<ul style="list-style-type: none"> • Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o • Extrapolación de estudios calificados como 2++
C	<ul style="list-style-type: none"> • Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o • Extrapolación de estudios calificados como 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia nivel 3 o 4, o • Extrapolación de estudios calificados como 2+ o • Consenso formal

La evaluación correspondiente mostró los siguientes resultados:

- Artículo de Qu et al. Con nivel de evidencia de 1+, y grado de recomendación A.

Estudios incluidos:

El resumen de los detalles del estudio individual incluido se muestra en la tabla 3:

Tabla 4. Resumen de características del estudio incluido						
Estudio	Tipo de estudio	Tipo de tratamiento y número de casos	Seguimiento	Resultado funcional	Método utilizado para evaluar el resultado funcional	Complicaciones

Qu 2017	Ensayo clínico controlado	Fusión intersomática lumbar posterior + administración de nanopartículas de alginato de sodio y ampicilina	10 meses	Muy bueno (95%)	Medición de los niveles séricos de miR-155, superóxido dismutasa, glutatión, AST, ALT, interleucina-1 β , y evaluación funcional de JOA, Oswestry y EVA. Así como el índice de infección y de fusión intersomática	Únicamente las inherentes al procedimiento quirúrgico.
---------	---------------------------	--	----------	-----------------	--	--

Seguimiento

El periodo de seguimiento del estudio fue de 10 meses aproximadamente, y fueron seleccionados 96 pacientes en total, 59 hombres y 37 mujeres. Los métodos de evaluación funcional y terapéutico fueron además del cuadro clínico, la medición de los niveles séricos de miR-155, una partícula relacionada con el nivel de inflamación y estrés oxidativo, niveles de superóxido dismutasa, glutatión, AST, ALT, interleucina-1 β , y evaluación funcional de JOA, Oswestry, así como valoración del grado de dolor con la Escala Visual Análoga (EVA). Así como el índice de infección y de fusión intersomática.

Resultados clínicos y funcionales.

Los resultados del procedimiento de fusión intersomática lumbar posterior + administración de nanopartículas de alginato de sodio y ampicilina reportaron una tasa de éxito del 95%, con una disminución significativa en el índice de infección en el grupo de tratamiento respecto al grupo control, índice de fusión intersomática obtenido en el grupo en tratamiento mayor que en el grupo control. La escala JOA mostro resultados mayores en el grupo en tratamiento que en el grupo control, mientras que en la escala Oswestry y EVA no hubo diferencias significativas. Los niveles séricos de miR-155, AST,

ALT e Interleucina-1 β fueron menores en el grupo en tratamiento con respecto al grupo control, mientras que los niveles séricos de superóxido dismutasa y glutatión fueron mayores en el grupo en tratamiento que en el grupo control. Las complicaciones referidas fueron únicamente las inherentes al procedimiento quirúrgico, y no a la administración de nanopartículas, no reportándose aumento del sangrado trans y postoperatorio en el grupo en tratamiento con respecto al grupo control.

DISCUSIÓN

La aplicación conjunta y a escala nanométrica de los conocimientos de la nanotecnología ha supuesto una verdadera revolución en el campo de la Cirugía Ortopédica, al haber permitido mediante el dominio de la nanoescala la creación de materiales de características muy ventajosas y desconocidas hasta el momento (17).

La nanotecnología se aplica con éxito en el diseño de biomateriales para implantes, en materiales sustitutivos óseos e injertos, en instrumental quirúrgico específico; y en apósitos bioactivos que se aplican en el tratamiento de lesiones extensas de partes blandas y en cobertura cutánea en quemaduras (apósitos con nanocristales de plata, como barrera antimicrobiana). (17)

Una de las principales y más frecuentes complicaciones dentro de la cirugía ortopédica y traumatológica es la infección del sitio quirúrgico, manifestado tanto en infecciones de herida quirúrgica como a nivel periimplante, por lo tanto, buscar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de la profilaxis y el tratamiento antibiótico, cuya finalidad sea la rápida recuperación del paciente y su reintegración a sus actividades de la vida diaria, es una prioridad para los médicos ortopedistas actualmente.

Numerosos estudios in vitro e in vivo en modelos animales han demostrado la gran eficacia que muestra el uso de nanoterapias antimicrobianas en el manejo y erradicaciones de infecciones óseas, incluso en aquellas donde se ha presentado la formación de biofilm; por lo cual es una de las áreas de estudio más amplias a analizar y

estudiar para poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de pacientes con este tipo de infecciones.

En la literatura actual existe una cantidad mínima de evidencia en cuanto al uso de esta tecnología en cirugía ortopédica aplicada en seres humanos, sin embargo, se reporta una tasa de éxito del uso de nanopartículas dentro del campo de la cirugía ortopédica del 95%, con complicaciones mínimas y con un alto grado de seguridad y eficacia en el tratamiento de patología ortopédica.

En este estudio, el periodo de seguimiento fue de aproximadamente 10 meses, sin embargo, consideramos que es necesario prolongar los tiempos de seguimiento en ensayos prospectivos, a fin de definir la evolución a largo plazo del uso de nanopartículas en patología ósea, y de las complicaciones asociadas.

A pesar de que existe evidencia del uso de la nanotecnología en otras áreas de la medicina, como la dermatología, la oncología y la cirugía reconstructiva, la evidencia existente en la literatura respecto a la eficacia y seguridad del uso de nanopartículas en patología ortopédica en seres humanos es muy limitado, y es poco sustentada en significancia estadística; por lo tanto se requiere de más estudios con un diseño metodológico estricto que permita fundamentar los resultados obtenidos mediante la aplicación de esta nueva tecnología.

CONCLUSIONES.

- La evidencia de la eficacia y la seguridad del uso de nanopartículas en patología ortopédica en seres humanos es muy limitada

- La tasa de éxito obtenida mediante el uso de nanopartículas en patología ortopédica es del 95%
- La evidencia de la eficacia y seguridad del uso de nano antibióticos en infecciones óseas en seres humanos es muy limitada.

REFERENCIAS

1. Oropesa N. R., Jáuregui H.U., Nanoparticles as drug carriers: characteristics and perspectives Revista CENIC Ciencias Biológicas Vol. 43 No. 3, septiembre-diciembre 2012.
2. Lechuga L.M, Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud, Biotecnología aplicada a la Ciencia humana 9na edición, 2010, Madrid.
3. Lai L., Nguyen T., Ting A., Yang t., Bai S., Nanomedicine: Economic Prospect and Public Safety, Journal of Developing Drugs, 2013Vol. 2 No. 3.
4. Sheng L.Y., Yuan L. M., Hui Y.C., Shiang H. K., Active Targeted Drug Delivery for Microbes Using Nano Carriers, Currente Topics in Medicinal Chemistry, 2015, Vol. 15 pág. 1525-1531.
5. Villafuerte R. L., Nanotecnología farmacéutica. Departamento de farmacia, Escuela nacional de ciencias biológicas. IPN. DF. 2009,
6. Saucedo P.J. et al. Nanovehículos para el tratamiento de la infección bacteriana. Madrid. 2017
7. U.S. Departamento f Health and Human Services Food and Drug Administration, Drug Products, Including Biological Products, that Cotain Nanomaterials, Guidance for Industry, Pharmaceutical Quality Diciembre 2017.
8. Nanomedicines Alliance, FDA-2010-D-0530-0002. Considering Whether an FDA Regulated Prodcut Involves the Aplication of Nanotechnology, Division of Dockets Management, Agosto 2011.
9. Contreras J., Sepulveda M., The molecular basis of infections associated to orthopedic implants, Rev Chilena Infectología, 2014 Vol. 31 No. 3 Pág. 309-322.
10. Qadri S. y cols. Metallic nanoparticles to eradicate bacterial bone infection, Elsevier, Mayo 2017,
11. Martinez G.F, Boegli L. y cols, Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms, Biofouting 2013 Vol. 29 No. 6 pág. 651-660.

12. Qayyum S. Khan A., Nanoparticles vs biofilms: a battle against another paradigm of antibiotic resistance, *The Royal Society of Chemistry*, Junio 2016 Vol. 7 pág. 1479-1498.
13. Flores C. Y., Nanopartículas de plata con potenciales aplicaciones en materiales implantables: síntesis, caracterización fisicoquímica y actividad bactericida, Universidad Nacional de la Plata Facultad de ciencias exactas Departamento de química, 2014.
14. Santos F. Bettencourt A. Almeida A.J. Nanoparticulate platforms for targeting bone infections: meeting a major therapeutic challenge, *Nanomedicine Lond*, 2015, Vol. 19 No. 20 pág. 3131-45.
15. Gkana E.N, y cols Anti-adhesion and Anti-biofilm Potential of Organosilane Nanoparticles against Foodborne Pathogens, *Frontiers in Microbiology*, Julio 2017, Vol. 8
16. Jung A. J., Jik K.Y., "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era, *Journal of Controlled Release*, Elsevier, 2011, Vol. 156 pág. 128-145.
17. Diaz M.A. Impacto f Nanotechnology in Orthopaedics . Current Applications and future Challenges, *Patología del Aparato Locomotor*, Madrid, 2007, Vol. 5 No. 2 pág. 125-128.
18. Kim B. Y, y cols Nanomedicine *The New England Journal of Medicine*, Diciembre 2010, Vol. 363, pág. 2434-2443.
19. Villafuerte R.L, Nanotecnología Farmacéutica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN de México, 2009.
20. Mu H. y cols., Potent Antibacterial Nanoparticles against Biofilm and Intracellular Bacteria, *Scientific Reports* , Enero 2016.
21. Brennan S. A. y cols., Silver nanoparticles and their orthopedic applications, *The Bone & Joint Journal*, 2015, Vol. 97, pág. 582-589.
22. Markowska K., Grudniak A.M, Wolska K.L, Silver nanoparticles as an alternative strategy against bacterial biofilms, *Department of Bacterial Genetics*, 2013, Vol. 60 No. 4, pág. 523-530.
23. Castiglioni S. y cols., Silver Nanoparticles in Orthopedic Applications: New Insights on Their Effects on Osteogenic Cells, *Nanomaterials*, 2017, Vol. 7.
24. Ikuma K., Decho A., Boris L., When nanoparticles meet biofilms- interactions guiding the environmental fate and accumulation of nanoparticles, *Frontiers in Microbiology*, Junio 2015, Vol. 6.
25. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de las Infecciones Diagnóstico y tratamiento de las Infecciones

Asociadas a Dispositivos das a Dispositivos Ortopédicos Prótesis y/o material de osteosíntesis. Ortopédicos Prótesis y/o material de osteosíntesis. México: Secretaría de Salud; 2013.

26. Cobos C.A., Augustowski F., CONSORT 2010 Declaration: Updated guideline for reporting parallel group randomized trials Med Clin Barc 20111 Vo. 137 No. 5 pág. 213-215