

Antimicrobianos y concentración ósea. ¿Cuánto sabemos?

Prof. Adj. Dra. Jimena Prieto.

Asist. Dra. K.Tenaglia



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Importancia del tema

- Infecciones óseas:
 - ✓ su tratamiento es dificultoso, generan alta morbilidad y recurrencia.
 - ✓ requieren ciclos prolongados de antimicrobianos.
 - ✓ 0,5% de las cirugías con implante de biomaterial se infectan, aún las realizadas en las mejores centros.
 - ✓ generan costos elevados: 07/14- 06/15 17.312.668 reales (Brasil).

Lima ALL, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>



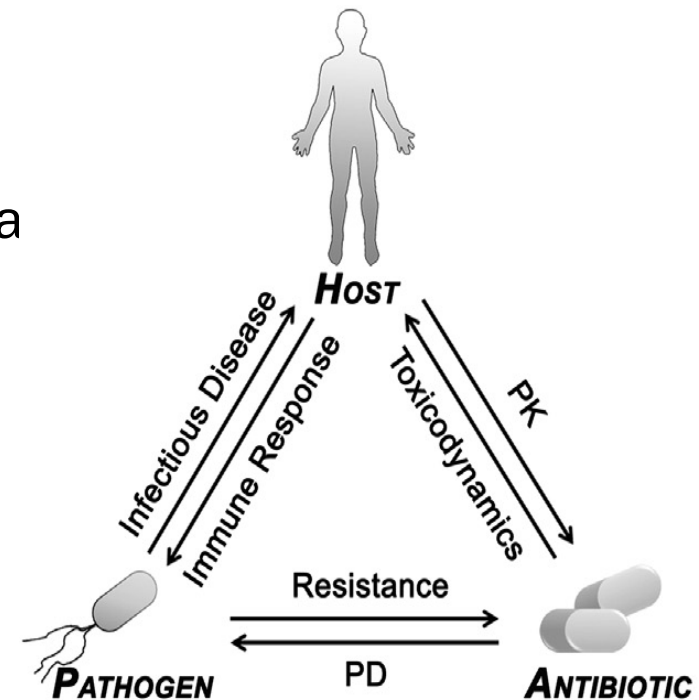
Estructura del hueso

- el 35% del hueso es materia orgánica y 65% materia inorgánica.
- la materia orgánica: contiene colágeno, glicoproteínas, proteoglicanos y líquido extracelular.
- la materia inorgánica compuesta de fosfato de calcio, cristales de hidroxiapatita y fósforo, se dispone dentro de la matriz orgánica.
- las células son el 1-2% de la masa ósea total.
- la osteomielitis se presenta en un medio donde predomina la materia inorgánica.



Cuando tratamos una osteomielitis debemos considerar :

1. la MIC del microorganismo.
2. la respuesta inmune del huésped.
3. si el antibiótico es bacteriostático o bactericida
4. interacciones del huésped con el antibiótico.
5. toxicidad o efectos secundarios del tratamiento.



Hay pocos estudios que midan la penetración de los antimicrobianos al hueso en pacientes con osteomielitis y/o alteración de la circulación periférica.



- Cuando tratamos una osteomielitis, ¿que concentración logra el antimicrobiano en el foco infeccioso?



- **Herramientas para medir la concentración en el hueso:**

1. Microdiálisis: mide la cantidad fármaco libre en el líquido intersticial usando una sonda a nivel local.
2. Homogeneizado: a partir de un fragmento de hueso se mide la concentración del antimicrobiano. El resultado se expresa como una relación entre la concentración plasma y la concentración hueso del antimicrobiano.

-Lima ALL, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>

- Asín-Prieto E et al. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 21 (2015) 319e329



Homogeneizado de hueso

- Procesamiento de la muestra: luego de extraída la biopsia o fragmento de hueso, se lava con el objetivo de retirar los restos de sangre del tejido ya que pueden alterar el resultado final. Posteriormente se tritura el hueso en un mortero.
- El polvo resultante se expone a un tampon, consiguiendo la separación del antimicrobiano.
- La diferente vascularización y cantidad de materia inorgánica entre el hueso esponjoso y cortical determina que la difusión del antimicrobiano en el hueso no sea uniforme.



Desventaja de ésta técnica:

- ✓ los homogeneizados generalmente usan hueso sano (extraído previo al implante de prótesis o en las esternectomías durante las cirugías cardíacas).
- ✓ las condiciones de ph, vascularización y osmolaridad difieren entre hueso infectado y sano.
- ✓ las muestras son obtenidas luego de una única dosis de antimicrobiano administrado durante la profilaxis quirúrgica, no habiendo logrado el equilibrio plasma-tejido.
- ✓ se desconoce si todo el antimicrobiano que se mide en el hueso es activo.



Ventaja

- Son las únicas técnicas que disponemos para llegar a una aproximación de los que realmente sucede en la relación hueso/antimicrobiano.



- Con el objetivo de profundizar en la relación antimicrobiano-hueso en pacientes con osteomielitis presentamos, una revisión realizada por Landersdorfer et al, y algunos trabajos sobre penetración de antimicrobianos al hueso.
- Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, resúmenes de congresos y referencias de artículos sobre penetración de antimicrobianos en el hueso, incluyo todos los trabajos desde el 1998 a 2007.

Landersdorfer et al. Antibacterial Penetration into Bone.
Clin Pharmacokinet 2009; 48 (2)



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Resultados

- Azitromicina: tiene una alta concentración en hueso 4,4 veces más que la concentración plasmática.
- Clindamicina: la información proviene de estudios antiguos, la relación hueso /plasma es de 0,2 a 0,45, similar a los betalactámicos.
- Tigeciclina: relación hueso/ plasma 0,72 próxima a la concentración de la azitromicina.
- Doxiciclina: los datos proviene de estudios antiguos del año 1970, son contradictorios, con informes de altas y bajas concentraciones. Se requieren nuevos estudios para sacar conclusiones.



- Glucopéptidos: la mayoría de los estudios han reportado una relación de antimicrobiano hueso/plasma entre 0,1 y 0,6.
- Linezolid: Se estudió la concentración en 11 pacientes que presentaban infección asociada a implantes. Las muestras se tomaron 30 minutos después de la infusión de 600 mg de linezolid. La concentración fue de 3,9 mg/l y 17,1 mg/l en hueso y plasma respectivamente. Con una media de relación hueso/plasma de 0,23. Los diferentes trabajos informan una relación entre 0,2 a 0,5.
- Quinolonas: la relación hueso/plasma es de 0,4 a 1,2.

Landersdorfer et al. Antibacterial Penetration into Bone.
Clin Pharmacokinet 2009; 48 (2)



Penetration of moxifloxacin into sternal bone of patients undergoing routine cardiopulmonary bypass surgery

Simeon Metallidis^{a,†}, Nikolaos Charokopos^b, John Nikolaidis^a, Efi Alexiadou^c,
Georgia Lazaraki^a, Eleni Koumentaki^a, Afroditi Tsona^a,
Georgios Theodoridis^c, Pavlos Nikolaidis^a

^a 1st Internal Medicine Department, Infectious Diseases Division, AHEPA University Hospital, 1 Stilponos Kyriakidi Str.,
P.O. 54006, Thessaloniki, Greece

^b Cardiosurgical Department, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

^c Chemistry Department, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Received 5 June 2006; accepted 8 July 2006



- Se estudio la concentración de moxifloxacin en plasma y hueso de 8 pacientes previo a una cirugía de revascularización coronaria.
- Se uso cromatografía de alta resolución para medir la concentración de antibiótico en huso, con mediciones a las 2 y 5 horas.
- Resultados: la concentración en plasma fue 3,36 ug/ml y 2,93 ug/ml a las 2 y 5 horas respectivamente, y en hueso de 1,65 ug/ml y 1,45 ug/ml a las 2 y 5 horas.
- Conclusión: moxifloxacin tiene buena penetración al hueso, pudiendo considerarse una opción en el tratamiento de las osteomielitis.

Metallidis S et al. Penetration of moxifloxacin into sternal bone of patients undergoing routine cardiopulmonary bypass surgery. *International Journal of Antimicrobial Agents* 28 (2006) 428–432



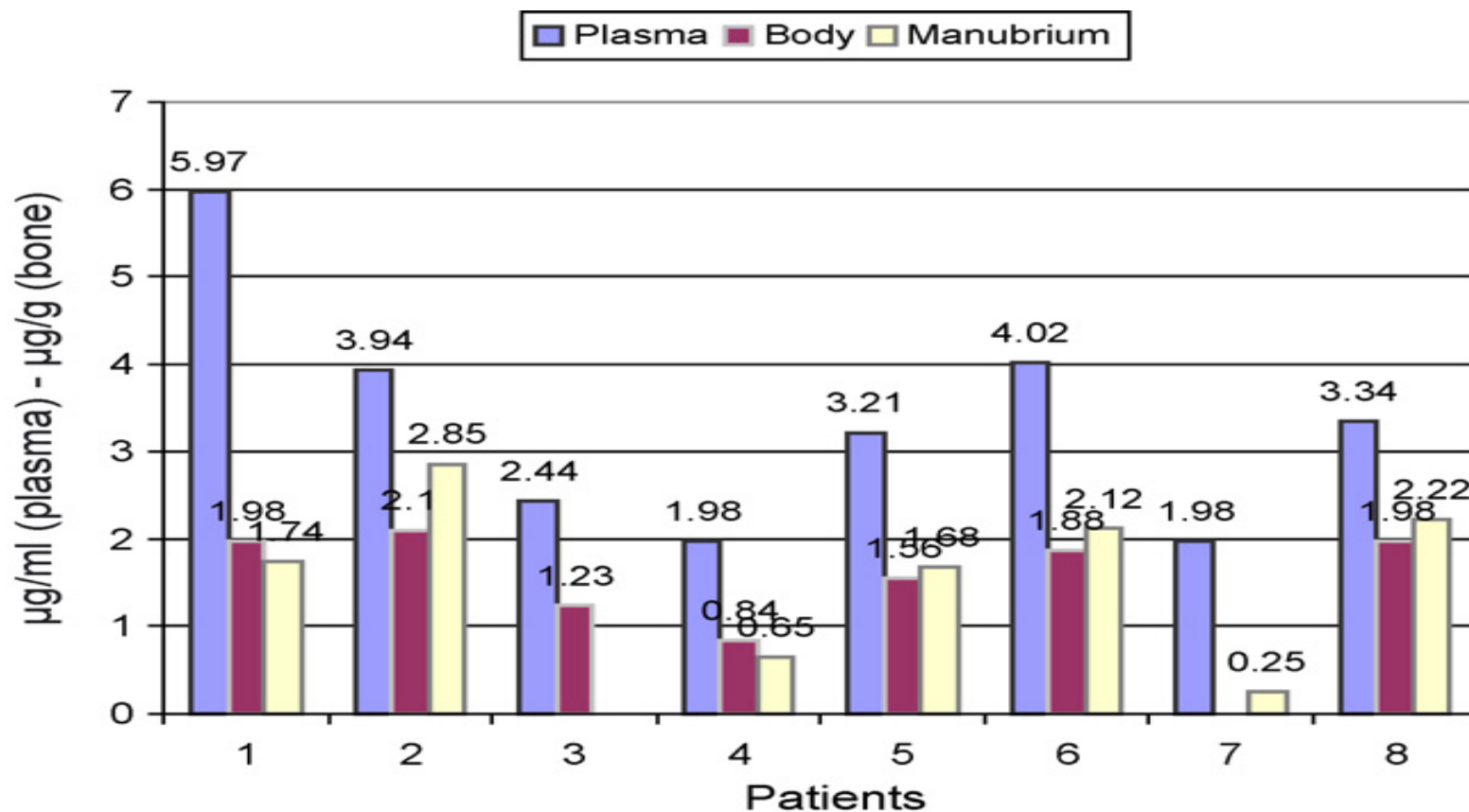


Fig. 1. Concentrations of moxifloxacin in plasma ($\mu\text{g/mL}$) and in the body and manubrium of sternal bone ($\mu\text{g/g}$) 2 h after the end of infusion.



- Ampicilina sulbactam: tiene una relación de concentración sérica de 0,11 a 0,2.
- Piperacilina / tazobactam: luego de 1 hora y media de la infusión se logra una concentración de 0,18 en hueso cortical y 0,23 en el hueso esponjoso.
- La mayoría de los estudios de penicilinas y los inhibidores de b-lactamasas han informado relaciones entre 0,1 y 0,3.
- El equilibrio de las penicilinas entre hueso y suero se logra a una velocidad relativamente rápida.

Landersdorfer et al. Antibacterial Penetration into Bone.
Clin Pharmacokinet 2009; 48 (2)



- Carbapenems: la inestabilidad del imipenem a la hora de procesar las muestras altera los resultados, no pudiendo medirse su concentración. El ertapenem ha mostrado relaciones de concentraciones hueso/plasma de 0,1 a 0,2.
- Aminoglucósidos: existen pocos informes y son antiguos muestran una relación hueso/plasma de 0,2.
- Cefalosporinas: penetran mejor en el hueso esponjoso, 64% más que en el hueso cortical. Relación de concentración es de 0,1 a 0,5.

Landersdorfer et al. Antibacterial Penetration into Bone.
Clin Pharmacokinet 2009; 48 (2)





Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

- Método: se midió la concentración de ceftriaxona en hueso y plasma de 11 pacientes con pseudoartrosis infectada de tibia usando cromatografía líquida de alta resolución con luz ultravioleta.
- Resultados: la concentración plasmática media fue de 128,4 mg/l +/- 30,8 mg/l, en hueso esponjoso 30,8 mg/l +/- 8,6 mg/l (24,3%) y en cortical de 9,6 mg/l +/- 3,4 mg/l (7,8%).
- Conclusión: la penetración de ceftriaxona en hueso cortical es baja <15% y buena en el hueso esponjoso. La relación $T > MIC$ sugiere que ceftriaxona logra resultados satisfactorios en los microorganismos con $MIC < 0,5$.



Table 4

Ceftriaxone bone concentration/MIC ratios for Gram-positive and Gram-negative isolates

Patient number	Pathogen	Ceftriaxone MIC	Cortical bone concentration/MIC	Cancellous bone concentration/MIC	Plasma AUC/MIC	Cortical bone AUC/MIC	Cancellous bone AUC/MIC	Cortical bone T>MIC (h)	Cancellous bone T>MIC (h)
1	<i>E. coli</i>	0.5	13.89	71.31	5256.47	257.72	1072.47	24	24
2	MSSA	0.5	34.56	73.67	4581.58	663.92	993.53	24	24
3	MSSA	0.25	24.30	152.30	7958.84	474.97	2115.13	24	24
4	MSSA	0.5	11.36	98.83	3804.13	225.85	1394.19	24	24
5	<i>C. freundii</i>	0.5	19.44	62.22	3912.64	356.42	918.86	24	24
6	MSSE	0.5	26.95	55.14	3228.08	428.79	810.71	24	24
7	<i>S. marcescens</i>	0.5	23.28	56.86	3226.21	426.28	813.67	24	24
8	<i>S. marcescens</i>	0.5	18.87	45.67	3592.67	326.37	652.67	24	24
9	MSSE	0.5	18.20	41.15	3599.67	324.04	650.27	24	24
10	MSSA	0.25	30.17	100.66	6466.24	548.17	1616.29	24	24
11	<i>K. oxytoca</i>	0.5	17.66	45.99	4057.60	369.03	980.43	24	24
Mean			21.7	73.07	4516.74	400.14	1092.57	24	24

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under the curve; T>MIC, time above the MIC; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MSSE, methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*.



- Rifampicina: relación de concentración entre 0,2 a 0,5.
- Está indicada cuando la carga bacteriana ha descendido, evitando la resistencia vinculada a un alto inóculo bacteriano.
- La dosis diaria óptima, y la frecuencia de administración están en discusión.
- Diferentes regímenes se han publicado, van desde 300 mg c/12 hs o 600 mg c/24 hs, 450 mg c/12 hs o 900 mg día.



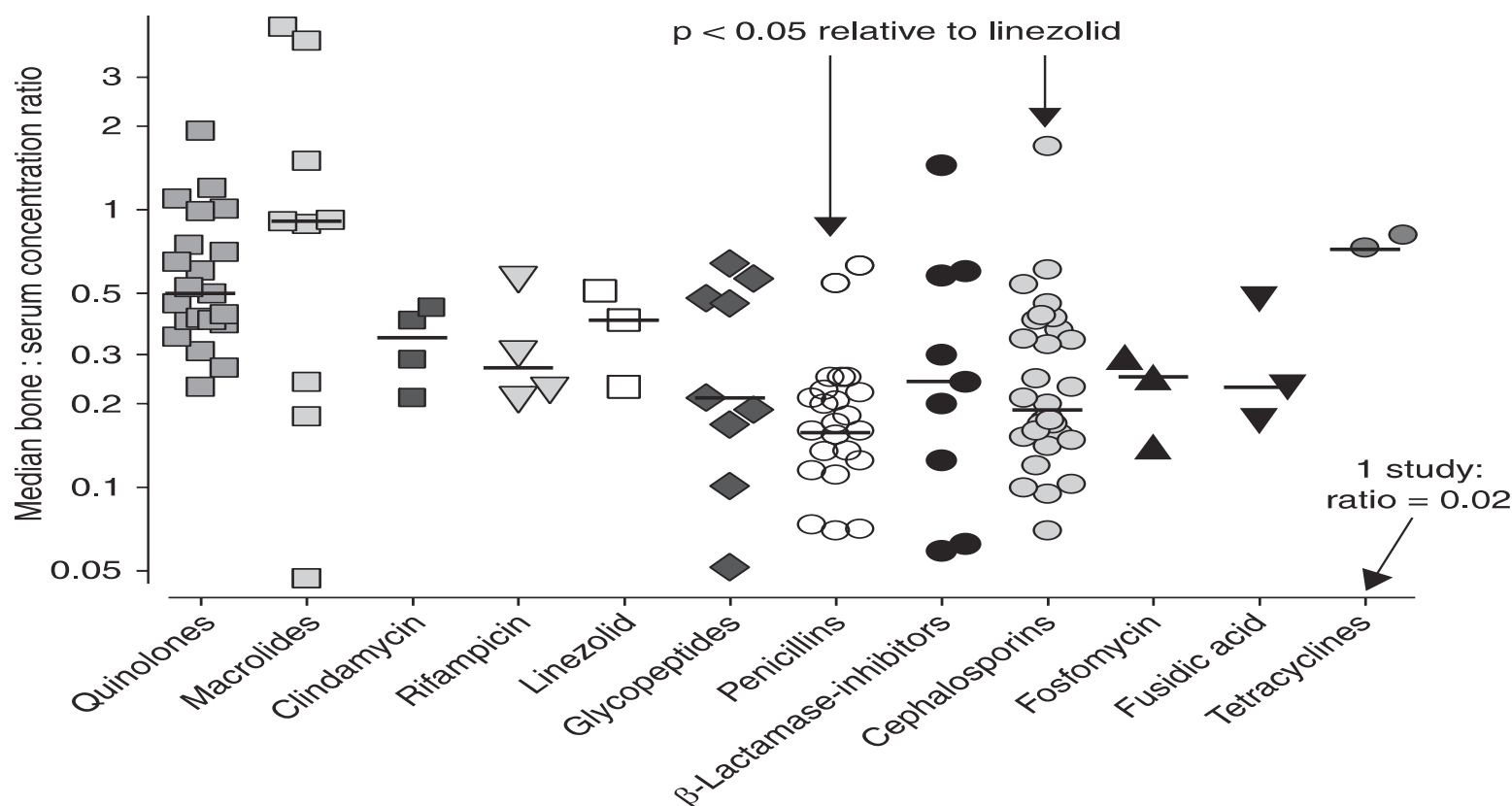


Figura: Hueso humano: concentración hueso / suero de los distintos grupos de antibacterianos (cada punto representa un estudio las líneas la medianas de grupo). Fármaco de referencia el linezolid (mediana de relación hueso / plasma 0,40). Las relaciones de concentración fueron significativamente menores para penicilinas (mediana 0,17, $p = 0,009$) y cefalosporinas (mediana 0,19; $p = 0,034$). No fueron significativas para quinolonas (mediana 0,50, $p = 0,35$), macrólidos (mediana 0,91, $p = 0,31$), clindamicina (mediana 0,35, $p = 0,64$), rifampicina (mediana 0,27, $p = 0,27$), glicopéptidos (mediana 0,21, $p = 0,067$), b-lactamasas de inhibidores (mediana 0,24, $p = 0,064$), fosfomicina (mediana de 0,25, $p = 0,080$), ácido fusídico (mediana 0,23, $p = 0,50$) y tetraciclinas (mediana 0,72, $p = 0,23$).



Antibiótico	Relación hueso/plasma
Amoxicilina	0.17-0.31
Amoxi-clavulanico	0.01-0.09
Pipreacilina-tazobactam	0.18-0.23
Oxacilina	0.11
Ertapenem	0.13-0.19
Ceftriaxona	0.07-0.17
Cefazolina	0.17
Azitromicina	2.5-6.3
Clindamicina	0.21-0.45
Rifampicina	0.57
Tigeciclina	0.35-1.95
Levofloxacina	0.36-1
Ciprofloxacina	0.27-1.2
Vancomicina	0.27
Linezolid	0.4-0.51
Daptomicina	1.08
Teicoplanina	0.5-0.64



Sinergia con rifampicina

- *Staphylococcus aureus*: existe evidencia a favor de la biterapia.
- *Streptococcus spp*: si bien es sensible a la rifampicina no ha mostrado acción sobre el biofilm, in vitro la asociación rifampicina y penicilinas no demostró ser mejor que penicilina sola.
- *Enterococcus spp*: trabajos en animales muestran sinergia con tigeciclina inhibiendo la formación del biofilm, se necesita mas investigación para arribar a una conclusión.
- Daptomicina: hay sinergia usando altas dosis de 8-10 mg kg, pero existe poca experiencia.



- *Propionibacterium spp*: sensible a rifampicina se mostró sinergia con daptomicina, mejores tasas de curación en infecciones osteo-articulares vinculadas a prótesis (modelo animal). No está justificado el uso de rifampicina cuando se retira la prótesis. Faltan estudios para poder recomendarlo.
- Bacilos gram negativos: la rifampicina por ser hidrofóbica no atraviesa la pared de los gram negativos. Se ha visto sinergia con antimicrobianos que permeabilicen la pared. Colistin mostró sinergia en infecciones por *Acinetobacter spp*. Son necesarios más estudios para extraer conclusiones.

Sendi P and Zimmerli W. Antibiotics for implant-associated infections.
Clin Microbiol Infect 2012; 18: 1176–1184



Biterapia con macrólidos

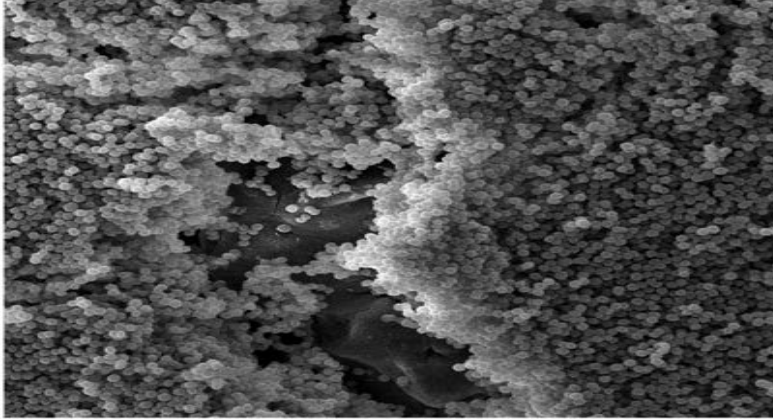
- Claritromicina: Inhibe la formación del biofilm por su efecto anti-inflamatorio, bloquea la producción de glucocalix y favorece su desaparición. Modelos experimentales muestran el efecto sinérgico con daptomicina y moxifloxacina.
- Azitromicina: existen menos estudios que abalen la sinergia.

Parra-Ruiz J et al. Macrolides and staphylococcal biofilms
Rev Esp Quimioter 2012;25(1):10-16

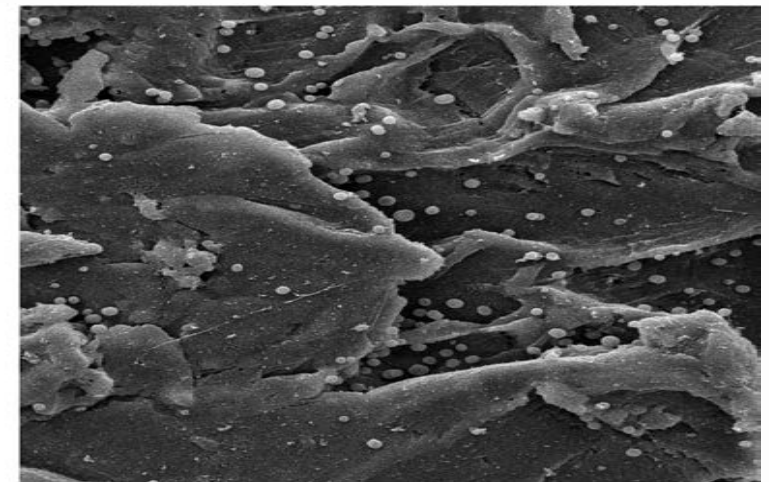
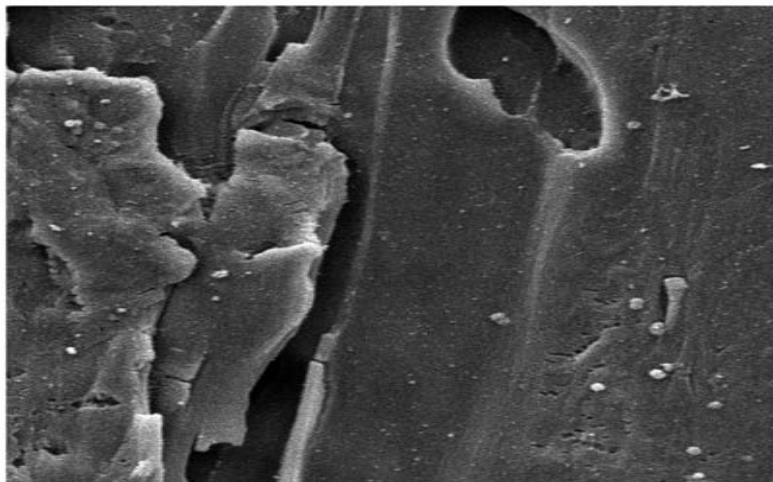
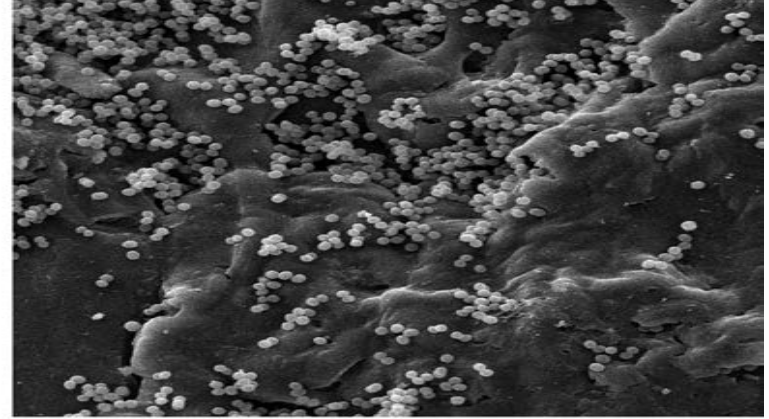


Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy



B



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

Parra-Ruiz J et al. Macrolides and staphylococcal
biofilms .*Rev Esp Quimioter* 2012;25(1):10-16

www.infectologia.edu.uy

Antimicrobianos locales

- Objetivo: lograr una mayor concentración en el sitio de infección (8-30 veces mayor que la concentración plasmática).
- Minimiza los efectos sistémicos.
- Tiene un efecto aditivo y no sinérgico.
- La liberación del antimicrobiano depende de la superficie de contacto, es por simple difusión (a mayor superficie mayor liberación).
- Vehículos: pueden ser reabsorbibles y no reabsorbibles.

Asín-Prieto E et al. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 21 (2015) 319e329



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Cemento con antibióticos

- PMMA: la polimerización genera elevadas temperaturas $> 70^{\circ}$, solo son útiles los antibióticos termo-estables, gentamicina, tobramicina y vancomicina.
- El antibiótico se libera por difusión desde la superficie del cemento durante unos 30 días, el uso de perlas de cemento aumenta el área de difusión.
- La relación es de 4 g de antibiótico por c/40 g de cemento.

-G.-J.A. ter Boo et al. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic and trauma surgery. *Biomaterials* 52 (2015) 113e125

-Anagnostakos K and Schröder K. Antibiotic-Impregnated Bone Grafts in Orthopaedic and Trauma Surgery. *International Journal of Biomaterials* Volume 2012, Article ID 538061, 9 pages



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

- Desventaja: persiste como cuerpo extraño y requiere 2º cirugía para su retiro.
- Ventaja: aplicando la técnica de Masquelet en un primer tiempo se coloca el espaciador con cemento estimulando la formación de pseudomembranas, en un segundo tiempo se retira el espaciador, el injerto se coloca en el lecho de pseudomembranas favoreciendo su integración.



ANTIMICOBIANOS LOCALES Y VEHICULOS

- Colágeno cargado con antibiótico: se reabsorbe completamente en 8 semanas y libera el 95% del antibiótico en 1,5 horas.
- Hidrogel con antibiótico: la liberación se produce en las primeras 24 horas con la reabsorción total del hidrogel.
- Péptidos antimicrobiales: aún en estudio.



Nuevas opciones: biovidrio

- solo puede ser usado en defectos óseos cavitarios, no da estabilidad al hueso.
- es un producto de alto costo, contiene silicio, calcio y sodio.
- aumenta el ph y la presión osmótica local, inhibiendo el crecimiento de las bacterias y biofilm.
- osteo-inductor: a la semana de implantado se forma hidroxiapatita, las células osteogénicas se unen al material (osteo-integración).



Aprendizaje

- Aún falta evidencia para conocer cual es la concentración efectiva que logran los diferentes antimicrobianos en el hueso.
- Debemos seguir guiando nuestros tratamientos en el resultado de ensayos clínicos hasta tener mejor evidencia.
- Los macrólidos podrían ser una nueva opción como segundo fármaco, por su alta concentración en hueso, inhibición del biofilm y efecto anti-inflamatorio.
- El trabajo en conjunto con el equipo de traumatólogos mejora los resultados, en los procesos crónicos y/o con material de síntesis reducir la carga bacteriana y de biofilm local con cirugía es fundamental.

