

6. Propiedades antibacterianas de los vidrios bioactivos

M.M. Echezarreta-López, M. Landin

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,

Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela

mmagdalenaechezarreta@usc.es

Resumen

Desde la introducción del Bioglass® por Hench en 1970, los vidrios bioactivos han sido ampliamente investigados. Estos sistemas de vidrio amorfo muestran un comportamiento bioactivo, con gran capacidad de unión a tejidos, tanto duros como blandos, a través de reacciones complejas que dan lugar a interfaces fuertes y compatibles. Su excelente biocompatibilidad, osteoconductividad y osteoestimulación han permitido su utilización clínica en gran variedad de aplicaciones médicas. En este capítulo se revisan diferentes aspectos relacionados con estos biomateriales, y en particular, sus propiedades antibacterianas, potencialmente beneficiosas para sus aplicaciones clínicas.

6.1. Introducción

Es un hecho constatable que, como consecuencia del creciente uso de implantes médicos, se ha suscitado un intenso interés por los biomateriales que minimicen o prevengan las infecciones derivadas de la cirugía. Prueba de ello es el importante incremento en el número de publicaciones relacionadas con esta temática (figura 6.1).

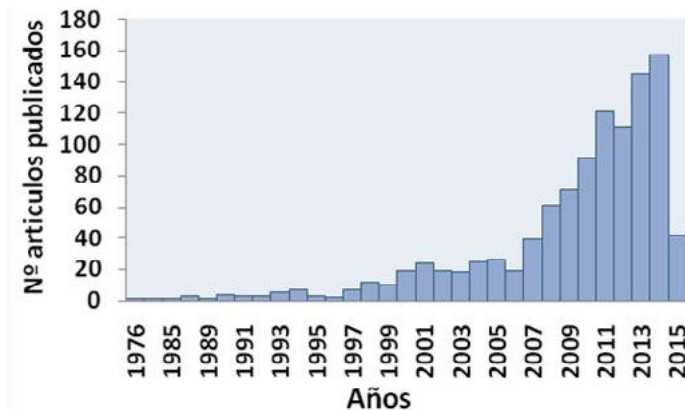


Figura 6.1. Evolución de estudios publicados relacionados con biomateriales con propiedades antibacterianas.

En estos estudios, la producción de biomateriales con propiedades antibacterianas es, en general, planteada desde un procedimiento básico de caracterización del “biomaterial” que se preestable utilizar, o bien, desde uno más complejo como es la optimización del proceso de obtención de un biomaterial con esta aplicación. En base al planteamiento inicial, en estos estudios son evaluados variables tales como, la composición y estructura del “biomaterial”, el tamaño y/o morfología que éste presenta o bien se proyecta obtener, así como, las propiedades y consecuencias que están ligados a estos parámetros tal como son la bioactividad y disolución del biomaterial en medios biológicos o la toxicidad con los tejidos y microorganismos vivos con los que interaccionará.

Actualmente, la prevención de las potenciales infecciones asociadas a la cirugía de implante se basan en dos aproximaciones; la combinación de implante-fármaco antibacteriano o la fabricación de los implantes utilizando biomateriales con propiedades antibacterianas (Moriarty et al., 2012). Dentro de este segundo grupo se incluyen un tipo de sistemas de vidrios especiales conocidos como vidrios bioactivos, los cuales han sido señalados por diversos autores como biomateriales con propiedades antibacterianas, eficaces en aplicaciones odontológicas, ortopédicas y regenerativas (Hoppe et al., 2011, Jones, 2013).

6.2. Infecciones ocasionadas con los biomateriales

La mejora de la biocompatibilidad, la funcionalidad y la durabilidad de los materiales implantables ha incrementado la importancia de los dispositivos médicos, algunos de los cuales pueden funcionar correctamente durante décadas. Uno de los principales problemas asociados al uso de estos procedimientos clínicos es la aparición de infecciones bacterianas que se originan durante el proceso quirúrgico. Aunque cuantitativamente la incidencia de este tipo de infecciones es baja, la morbilidad y la mortalidad que provocan, son significativas lo que resulta en un serio problema clínico.

Las interacciones de un biomaterial con los componentes de la sangre conducen a la alteración de mecanismos fisiopatológicos asociados al proceso clínico tratado. En particular, la respuesta y la inflamación que se originan a consecuencia del material implantado, favorecen la intensidad de estas interacciones e incrementan la probabilidad de colonización bacteriana y la formación de un biofilm, lo que deriva al establecimiento de la infección. En general, el crecimiento de los biofilms es el responsable de las infecciones asociadas a implantes. Los biofilms pueden definirse como “ciudades” de bacterias de diferentes especies que viven en comunidad. Se forman por adherencia de las bacterias a una superficie y la producción de una matriz protectora de naturaleza polisacáridica, que localiza la infección y protege a las bacterias de agentes externos. Aunque la bacteria a tratar sea susceptible al efecto de los fármacos (antibacterianos), la creación de esta capa protectora dificulta el acceso de sustancias al interior y limita la eficacia de los tratamientos antimicrobianos. En este sentido, es de vital importancia atajar la colonización bacteriana antes de la formación del biofilm.

6.2.1. Rutas de infección

Entre las rutas de infección posible, se encuentran en primer término las originadas por la contaminación del implante antes o durante el proceso quirúrgico (contaminación peri-operatoria), por exposición del implante y/o del lugar de su alojamiento a las bacterias ambientales y a las portadas por los profesionales sanitarios (Subbiahdoss et al., 2012). Una segunda ruta de infección es la producida durante el periodo de hospitalización postoperatoria (contaminación post-operatoria). En este caso, la causa es la contaminación directa de las heridas abiertas, o bien, el uso de dispositivos invasivos como tubos de perfusión, catéteres o drenajes. Ambas pueden ser causantes infecciones asociadas que pue-

den cronificarse debido a que existen muchas cepas bacterianas capaces de permanecer en la superficie de los implantes en un bajo estado metabólico. Una tercera ruta es la de infecciones derivadas por la propagación hematogena de bacterias desde otras partes del cuerpo con infección (infecciones de la piel, dentarias, neumonía, abscesos o bacteriemias temporales o crónicas) al biomaterial implantado.

6.2.2. Microorganismos implicados

Los microorganismos patógenos que, mayoritariamente, provocan infecciones asociadas a los implantes o a los dispositivos médicos son el *Staphylococcus epidermidis* y el *Staphylococcus aureus*. Los estudios recogen que el 50% de las infecciones asociadas al uso de catéteres, articulaciones artificiales o válvulas cardíacas se deben a *S. epidermidis* mientras que el 23% de las infecciones asociadas a las partes metálicas de articulaciones protésicas, se deben a *S. aureus*. Por otra parte, la *P. aeruginosa* es responsable de las infecciones de un 7% de las articulaciones de cadera y rodilla. También han sido aislados en este tipo de infecciones, microorganismos gram negativo como, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En la patología de las infecciones asociadas a implantes uno de los factores de mayor relevancia es la virulencia de la bacteria. La virulencia de las infecciones ocasionadas por *P. aeruginosa* y *S. aureus* es mayor que la producida por *S. epidermidis*. Ello se justifica en base a que la virulencia de las infecciones por *S. epidermidis* radica fundamentalmente, en su capacidad de formar biofilm, mientras que en la de *S. aureus* es debida a los genes productores de toxinas o exoenzimas perjudiciales para los tejidos lo que hace que sus infecciones sean normalmente, sub-agudas o crónicas. La virulencia de la *P. aeruginosa* está asociada a una endotoxina de su estructura. (Subbiahdoss et al. 2012).

6.2.3. Proceso de infección

En general, la adhesión bacteriana a un biomaterial está precedida por la adsorción de componentes macromoleculares de los fluidos corporales (fluido lacrimal, saliva, suero, plasma) sobre su superficie, dando lugar a la denominada “película acondicionante”. Estos fenómenos de adherencia se fundamentan en la elevada afinidad de las interacciones entre las estructuras superficiales de las células y ciertos grupos moleculares específicos en la superficie de un sustrato, o de las fuerzas globales de interacción (interacciones tipo Lifshitz - Van der Waals, electrostáticas y/o ácido-base). Se ha demostrado que la adsorción de proteínas sobre los materiales reduce la adhesión bacteriana en algunos casos, mientras que en otros como en el de la fibronectina o el fibrinógeno, favorecen el establecimiento de ciertas cepas de *S. epidermis* y *S. aureus* (Wang et al., 2012).

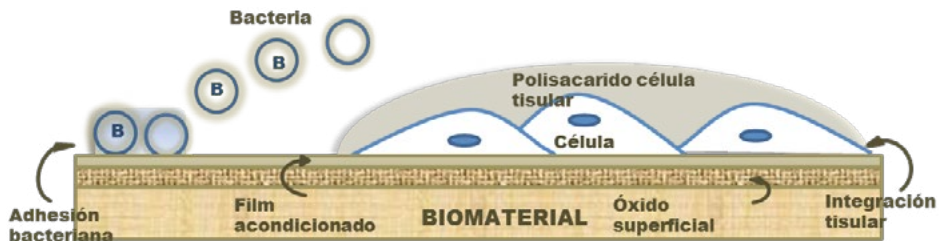


Figura 6.2. Competición entre las células tisulares y las bacterias por la superficie del biomaterial.

El éxito de un biomaterial implantado se fundamenta en un proceso competitivo de las bacterias invasoras, que han de adherirse y formar el biofilm protector sobre la superficie de un implante, y el or-

ganismo receptor que ha de promover la unión e integración tisular. Cuando la competición es ganada por las células tisulares, la superficie se recubre de tejido, que la hace menos vulnerable a la colonización bacteriana. Por el contrario, si esta fase tiene como vencedor a la bacteria, esta se instalará y su eliminación resultará dificultosa (figura 6.2) (Subbiahdoss et al., 2009).

6.3. Características generales de los vidrios bioactivos

6.3.1. Composición y métodos de fabricación

El vidrio bioactivo original fue desarrollado por Hench y registrado con el nombre de Bioglass® 45S5. Se fabrica mediante la fusión en horno a alta temperatura (1370°C) de óxidos de gran pureza. Es importante señalar que, en este proceso, es fundamental evitar la contaminación del material empleado para preservar eficazmente la reactividad del producto obtenido. Para que el material producido tenga una adecuada unión a los huesos el contenido de sílice en su composición debe ser igual o inferior al 60% M. A principios de los años 90, Li y colaboradores (Li et al., 1991) sintetizaron vidrios bioactivos mediante la técnica sol-gel. Con este procedimiento se obtuvieron vidrios de elevada bioactividad con composiciones muy variadas. Se comprobó que incluso aquellos que presentaban elevados contenidos de silicio (>90% M) deban lugar a la formación de una capa de hidroxiapatita (HA). En la actualidad, el empleo de los diversos procedimientos de fabricación permite la elaboración de vidrios bioactivos de composición variable, con diferente morfología (partículas, fibras, scaffolds, nanofibras) y/o tamaño de partícula (micro- y nanométricos).

Nombre	SiO ₂	Na ₂ O	CaO	CaF ₂	P ₂ O ₅	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃
45S5	46.1	24.4	26.9	0	2.6	0	0
S63.5P6	65.7	15.0	15.5	0	2.6	0.4	0.6
S53P4	53.9	22.6	21.8	0	1.7	0	0
S45P7	46.6	24.1	24.4	0	3.0	1.8	0
52S4.6	52.1	21.5	23.8	0	2.6	-	-
60S3.8	60.1	17.7	19.6	0	2.6	-	-
46SF	46.1	24.4	16.14	10.76	2.6	-	-
60SF	60.1	17.7	11.76	7.84	2.6	-	-
49Sgg	50	0	46	0	4	-	-
58Sgg	60	0	36	0	4	-	-
68Sgg	70	0	26	0	4	-	-
77Sgg	80	0	16	0	4	-	-

Tabla 6.1. Composición de vidrios (% molar)

La composición específica del vidrio bioactivo de Hench, el Bioglass® 45S5 (Tabla 6.1) corresponde con uno de la serie de vidrios elaborados mediante la fusión de cuatro componentes, con contenido constante de P₂O₅, desarrollados para evaluar las cinéticas de reacción superficial de estos biomateriales. Sin embargo, en la actualidad se conoce que es posible la obtención de vidrios bioactivos sin este elemento (Andersson et al., 1990).

Los vidrios bioactivos son una familia de biomateriales sintéticos, a base de sílice, biológicamente activos, compuestos por diferentes combinaciones de óxidos SiO_2 , CaO , NaO y P_2O_5 , a los que se pueden incorporar otros óxidos (Tabla 6.1). Como se muestra en el diagrama composicional representado en la figura 6.3, la combinación de los óxidos incorporados en un vidrio bioactivo determina sus propiedades biológicas, pudiendo dar lugar a vidrios reabsorbibles, inertes y de mayor o menor reactividad (Ogino et al.1980). Kokubo y colaboradores (Kokubo, 1990, Kokubo et al., 1990) mostraron que el sistema composicional más simple de un vidrio bioactivo es el formado por SiO_2 - CaO hasta una composición límite de aproximadamente del 60% del total de compuestos (Ylänen, 2011).

En estos sistemas la variabilidad en la composición afecta sus características. Por ejemplo, la sustitución de CaO por CaF_2 no altera significativamente la reactividad del vidrio, sin embargo, la presencia del ion flúor reduce la velocidad de disolución y modifica la localización de las uniones A-C (figura 6.3). La sustitución de MgO por CaO o K_2O por NaO tiene, además, un pequeño efecto sobre la unión al hueso. Los óxidos B_2O_3 y Al_2O_3 se emplean para modificar los tiempos de procesamiento y la velocidad superficial de reacción (Hench y Andersson et al., 1993).

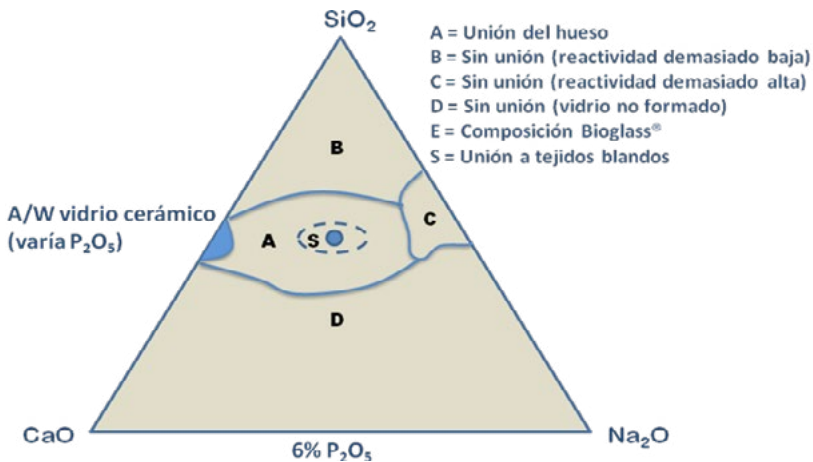


Figura 6.3. Diagrama composicional de unión al hueso (Kokubo et al., 2008). Regiones A, B, C y D. La región S es una región de bioactividad Clase A, donde los vidrios bioactivos se unen tanto a hueso como a tejidos blandos y producen la activación de genes relacionados.

En un sistema multicomponente como SiO_2 - Na_2O - CaO - P_2O_5 - Al_2O_5 - B_2O_3 , no es posible encontrar una relación simple entre la composición y la unión a los tejidos que pueda ser expresada en un diagrama 2D. Andersson y colaboradores (Andersson et al., 1990) describieron el comportamiento in vivo de estos sistemas complejos mediante un análisis de regresión. El método predice el comportamiento in vivo de estos biomateriales en un espacio de diseño. La predicción basada en factores empíricos que realizan estos autores permite seleccionar vidrios para aplicaciones específicas sin tener que ser evaluados en los animales. Este método funciona porque el vidrio es un material amorfo y sus propiedades son aditivas entre ciertos límites composicionales.

6.3.2. Reacciones químicas en la superficie de los vidrios bioactivos

Tras la implantación de los vidrios bioactivos, se desencadenan una serie de reacciones debido al contacto con los fluidos biológicos (Tabla 6.2) (Hench y Wilson, 1993) que culminan con la unión del

material al hueso a través de una capa de hidroxycarbonato apatita (HCA) formada en su superficie. La alta reactividad de los vidrios en medio acuoso propicia un rápido intercambio de iones entre la superficie del vidrio y los fluidos circundantes, que da lugar a una variación de la concentración iónica del fluido y, simultáneamente, a la formación de una capa de gel de sílice en la superficie del vidrio, lo que favorece la cristalización de HCA. La HCA es similar a las apatitas biológicas, esto es nanocristalina y no estequiométrica, con presencia de carbonato (Valle-Regí et al., 2003).

1. INTERCAMBIO RÁPIDO DE Na^+ O K^+ CON H^+ O H_3O^+ DE LA SOLUCIÓN
2. PÉRDIDA DE SÍLICE EN FORMA DE $\text{Si}(\text{OH})_4$ A LA SOLUCIÓN DEBIDO A LA ROTURA DE LAS UNIONES DE Si-O-Si Y LA FORMACIÓN DE Si-OH (SILANOL) EN LA INTERFAZ DISUELTA DEL VIDRIO
3. CONDENSACIÓN Y REPOLIMERACIÓN DE UNA CAPA RICA DE SiO_2 SOBRE LA SUPERFICIE EMPOBRECIDA DE CATIONES ALCALINOS Y ALCALINOTÉRREOS
4. MIGRACIÓN DE LOS IONES CALCIO Y LOS GRUPOS PO_4^{3-} A LA SUPERFICIE A TRAVÉS DE LA CAPA RICA DE SiO_2 Y FORMACIÓN DE UN FILM RICO EN $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ POR LA INCORPORACIÓN DE FOSFATO Y CALCIO DE LA SOLUCIÓN
5. CRISTALIZACIÓN DEL FILM AMORFO DE $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ POR LA INCORPORACIÓN DE OH^- , CO_3^{2-} O IONES F^- DE LA SOLUCIÓN PARA FORMAR UNA CAPA MIXTA DE HYDROXIL, CARBONATO Y FLUOROAPATITA.

Tabla 6.2. Etapas de reacción de un implante bioactivo en medio acuoso.

La cinética de las reacciones entre los vidrios y el medio dependen de la composición del vidrio. Esta condiciona fundamentalmente el tiempo necesario para que se produzca la cristalización de HCA. El estudio de estas cinéticas ha permitido establecer la relación entre la velocidad de formación de la capa de HCA y el comportamiento in vivo de los vidrios bioactivos.

6.3.3. Propiedades de los vidrios bioactivos

Como ya se señaló, las propiedades de los vidrios bioactivos están directamente relacionadas con su composición. En particular, la velocidad de disolución en medio acuoso que condiciona, fundamentalmente, su bioactividad, es muy variable. Existen composiciones que se disuelven en un periodo de pocos días y otras que requieren varios meses. En los biomateriales en los que la sílice (SiO_2) es la red formadora y los metales alcalinos (sodio y potasio) o metales alcalinotérreos (calcio y magnesio) son los modificadores de la red, el calcio, el fósforo y el silicio desempeñan un papel principal en la bioactividad del vidrio. De hecho, el aumento de la solubilidad y bioactividad está asociado a la disminución de la concentración del formador de red (Si) en el vidrio. Los vidrios bioactivos que contienen 45-52% en peso de sílice se unen más rápidamente al hueso, y son capaces de formar enlaces químicos con los tejidos blandos. Sin embargo, los vidrios que contienen 55-60% en peso de sílice reaccionan lentamente durante un periodo prolongado y no se unen a los tejidos blandos (Hench y West. 1996).

La presencia de otros iones modifica sus propiedades. Por ejemplo, se ha demostrado que la presencia de aluminio en la composición (Lindfords y Aho, 2003) disminuye la bioactividad de los vidrios, mientras que el estroncio y magnesio la aumentan (Gentleman et al., 2010).

Se ha comprobado también que el silicio participa en los procesos metabólicos durante la formación y calcificación del tejido óseo. El ortosilicato de ácido $\text{Si}(\text{OH})_4$, estimula la diferenciación osteoblástica y la formación de colágeno tipo I en los osteoblastos humanos (Reffitt et al., 2003). Así, se ha demostrado que el Bioglass 45S5°, que contiene 45% en peso de sílice, tiene el mayor efecto estimulante sobre la función de la célula ósea (El-Ghannam et al., 1999). El efecto osteogénico del vidrio bioac-

tivo está mediado por las características de su superficie y la disolución de iones (Radin et al., 2005). Se ha demostrado que los vidrios bioactivos tienen propiedades de activación de genes (Xynos et al., 2001, Jell et al., 2008) y un efecto estimulante sobre la secreción de factores de crecimiento angiogénicos y la angiogénesis (Day, 2005).

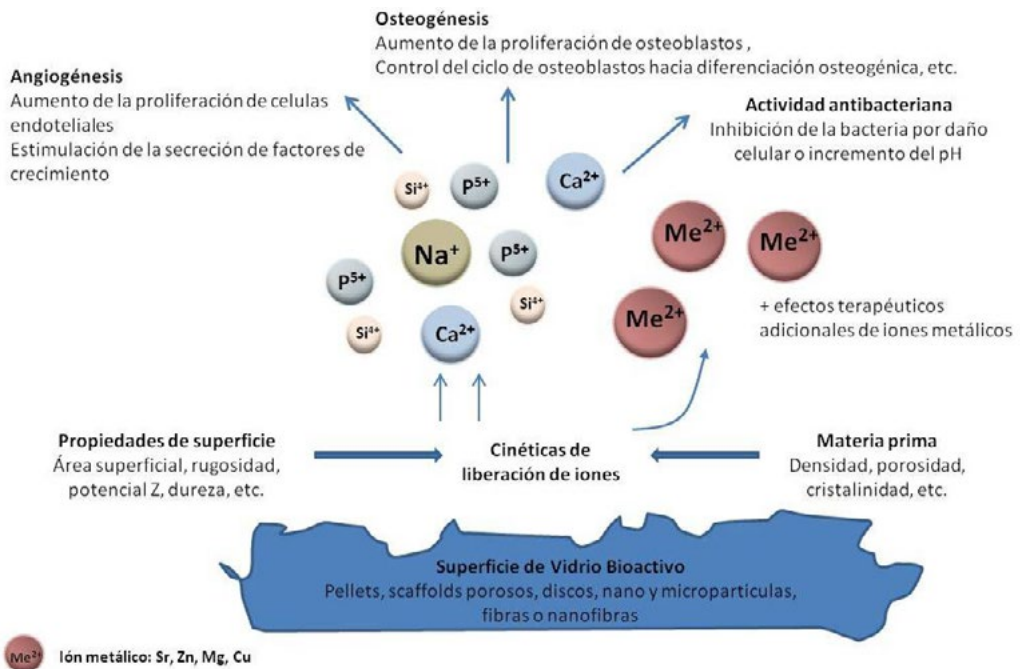


Figura 6.4. Propiedades de los vidrios bioactivos según su composición (Hoppe et al., 2011).

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto actividad antibacteriana asociada a los vidrios bioactivos que se justifica en función de los cambios del pH que se producen en el medio como consecuencia de la gran liberación de iones que se produce cuando se disuelven (Gubler et al., 2008, Zhang et al., 2010).

6.4. Propiedades antibacterianas de los vidrios bioactivos

Desde que Stoor y colaboradores (Stoor et al., 1996) describieron propiedades antibacterianas para los vidrios bioactivos, se ha llevado a cabo un importante número de trabajos de investigación dirigidos a establecer los factores que la explican y condicionan. Así, se ha puesto de manifiesto la importancia de variables relacionadas con su composición y sus características físicas, así como con los métodos de obtención utilizados en su elaboración y con los procesos y condiciones empleados cuando se evalúa su efecto sobre los microorganismos. Establecer generalizaciones sobre los efectos de las variables analizadas y la actividad antibacteriana no es fácil, ya que las metodologías empleadas por los diferentes investigadores son muy diversas y poco representativas de las condiciones fisiológicas que corresponderían a la práctica clínica.

En una revisión reciente sobre este tema, los autores recopilaron y analizaron de forma conjunta una serie de factores descritos por diversos autores en las investigaciones llevadas a cabo para estable-

cer la capacidad antibacteriana de los vidrios bioactivos. La figura 6.5, presenta una relación de variables seleccionadas con efecto sobre sobre la actividad antibacteriana de los vidrios bioactivos extraída de la bibliografía.

El empleo de técnicas de inteligencia artificial, en particular sistemas híbridos que integran redes neuronales artificiales y lógica difusa permitió modelizar la base de datos generada y extraer algunas interesantes conclusiones generales (Echezarreta-López y Landin, 2013).



Figura 6.5. Relación de variables implicadas en la actividad de los vidrios bioactivos

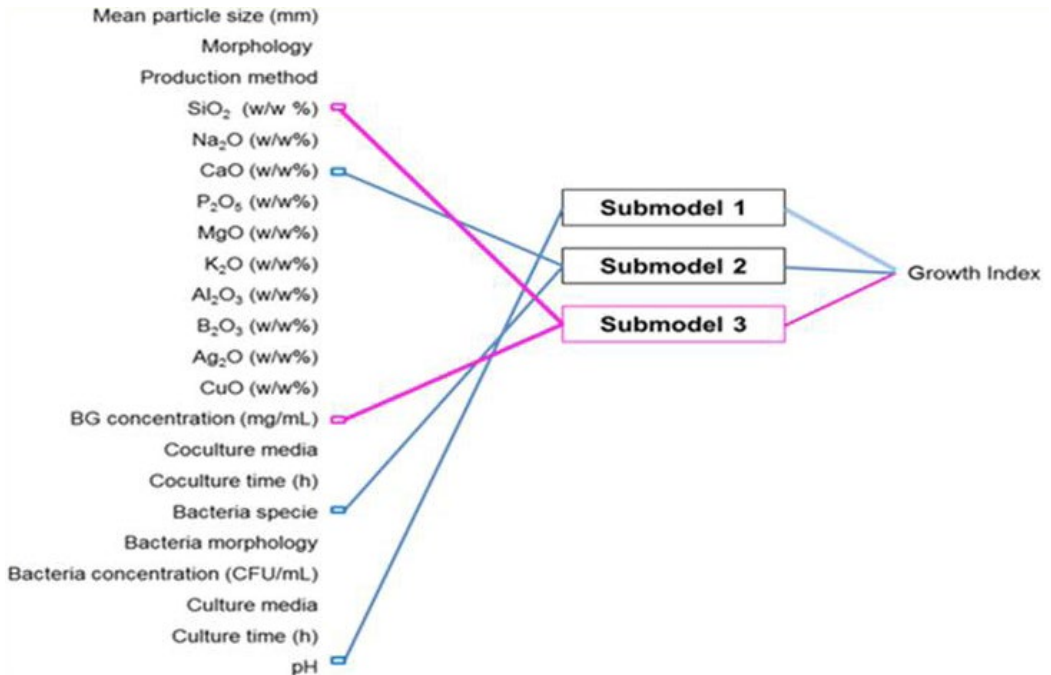


Figura 6.6. Estructuración del modelo desarrollado mediante Neurofuzzy logic para predecir el valor del parámetro índice de crecimiento en experimentos de evaluación de la actividad antibacteriana de los vidrios bioactivos (Echezarreta-López y Landin, 2013).

La figura 6.6 presenta gráficamente la selección de variables, entre las 22 estudiadas, que explican el 82% de la variabilidad del parámetro “índice de crecimiento” que se emplea habitualmente para evaluar la actividad antibacteriana. Como puede observarse, los porcentajes de Si y Ca, junto con la concentración de vidrio bioactivo (BG) son los que muestran mayor incidencia sobre el índice de crecimiento (señalados en color rosa). Además, el pH que se genera en el medio debido a la solubilización del BG y la susceptibilidad del microorganismo, condicionan extremadamente el efecto antibacteriano del vidrio.

Un aspecto menos estudiado relativo a las propiedades antibacterianas de los vidrios bioactivos es, el efecto físico que los vidrios muestran sobre las paredes celulares de las bacterias. En recientes estudios, algunos autores (Hu et al., 2009; Echezarreta et al., 2014) han demostrado este efecto con cepas de *E.coli* como *S. aureus* siendo en ambos casos, básicamente, asociado a la disolución de las partículas o nanofibras de BG de composiciones definidas (figura 6.7).

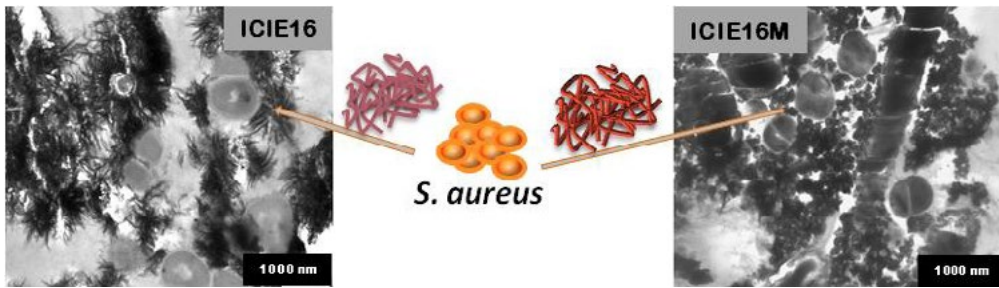


Figura 6.7. Efecto antibacteriano producido por el daño físico de la pared bacteriana de *S. aureus* (Echezarreta et al., 2014).

Los diferentes métodos de fabricación desarrollados (fusión, sol-gel, etc.) permiten la obtención de vidrios con un amplio rango de combinaciones de óxidos y de morfologías (partículas, scaffolds), de diversa bioactividad y capacidad para modificar la adherencia de las bacterias a su superficie. Todo ello permite generar condiciones adversas locales para el desarrollo de los microorganismos infectantes. Además, es posible también la incorporación, a nivel interno y externo, de iones con propiedades antibacterianas demostradas (Ag, B, F, Zn, etc.). Hay que considerar cuidadosamente la incorporación de iones activos adicionales en la estructura del vidrio ya que es posible que su presencia modifique la cinética de disolución y por lo tanto la bioactividad de la composición de partida de manera que en contacto con los fluidos biológicos se produzcan cambios (pH, presión osmótica, concentración de Ca^{+2} liberada, etc) que alteren los efectos previstos sobre las bacterias, incrementándolos o ralentizándolos.

Todas las estrategias desarrolladas para la fabricación de vidrios bioactivos con propiedades antibacterianas están basadas en la modificación de su composición y en la transformación de su morfología y/o su microestructura. Estos factores afectan cinética de disolución y por lo tanto a su reactividad con los medios fisiológicos y su bioactividad y su manipulación.

6.5. Aplicaciones clínicas de los vidrios bioactivos con propiedades antibacterianas

La mayoría de los estudios con BG en aplicaciones dentales se han hecho con el vidrio 45S5 y S53P4. El potencial de los vidrios bioactivos en odontología se basa en su capacidad para regenerar el hue-

so, la dentina y la apatita del esmalte, así como a su efecto sobre los microorganismos orales debido a su disolución en los fluidos corporales (Allan et al., 2001). De hecho se ha descrito que el Bioglass® puede inhibir la colonización bacteriana en el espacio quirúrgico (Allan et al., 2002). Por otro lado, los vidrios bioactivos pueden servir como desinfectantes dentales tópicos o en endodoncia, sin presentar efectos sobre la estabilidad de la dentina (Doyon et al., 2005). El hidróxido de calcio se puede emplear como un apósito intracanal para formar una dura barrera apical en dientes traumatizados en la población más joven pero su naturaleza alcalina puede debilitar la estructura de la dentina disolviendo los agentes ácidos de unión en la matriz orgánica de la dentina (Andreasen et al., 2002). A pesar de la activa y continua investigación en el campo de los vidrios bioactivos, su utilización en odontología es aún muy limitada. (Jones, 2013).

En el ámbito biomédico se emplean en cirugías maxilofaciales como implantes preformados para pequeños dispositivos que se instalan en lugares sujetos a cargas mecánicas mínimas (Ylänen, 2011). Estos biomateriales son relativamente blandos por lo que son apropiados para técnicas de perforación de microcirugía. Actualmente los Bioglass® disponibles son PerioGlass® y BioGran®, y la composición S53P4 comercializada como BonAlive™.

Los descubrimientos más recientes han demostrado que ciertos vidrios bioactivos, como el S53P4, son de utilidad para el tratamiento de osteomielitis crónicas en ortopedia mediante su introducción como relleno en la cavidad ósea, tras un desbridamiento suficiente de los tejidos necróticos. Se ha observado en estos casos un efecto combinado sobre el crecimiento del hueso y su actividad antibacteriana (McAndrew et al., 2013).

También se ha puesto de manifiesto su utilidad para el tratamiento de heridas crónicas. Se ha estudiado el potencial de nanofibras de vidrio funcionalizadas para el desarrollo de apósitos y vendajes. El diseño de esteras de nanofibras de vidrio bioactivo de borato permite el tratamiento de heridas sangrantes de manera que la microestructura del apósito actúa como un tamiz celular que separa la fracción líquida de la sangre, de la fracción sólida. Ello permite la rápida formación de coágulos y facilita la recuperación completa de la herida en muy cortos periodos de tratamiento (Jones, 2013).

Referencias bibliográficas

- ALLAN, I., Newman, H., Wilson, M. (2001) Antibacterial activity of particulate Bioglass® against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials*, 22:1683-1687.
- ALLAN, I., Wilson, M., Newman, H. (2002) Particulate Bioglass® reduces the viability of bacterial biofilms formed on its surface in an in vitro model. *Clin. Oral Implants Res.*, 13:53-58.
- ANDERSSON, Ö., Liu, G., Karlsson, K., Niemi, L., Miettinen, J., Juhanoja, J. (1990) In vivo behaviour of glasses in the $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ system. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1:219-227.
- ANDREASEN, J.O., Farik, B., Munksgaard, E.C. (2002) Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, 18:134-137.
- DAY, R.M. (2005) Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis in vitro. *Tissue Eng.*, 11:768-777.
- DOYON, G.E., Dumsha, T., von Fraunhofer, J.A. (2005) Fracture resistance of human root dentin exposed to intracanal calcium hydroxide. *J. Endod.*, 31:895-897.

- ECHAZARRETA-LÓPEZ, M., Landin, M. (2013). Using machine learning for improving knowledge on antibacterial effect of bioactive glass. *Int. J. Pharm.*, 453:641-647.
- ECHAZARRETA, M., De Miguel, T., Quintero, F., Pou, J., Landin, M. (2014) Antibacterial properties of laser spinning glass nanofibers. *Int. J. Pharm.*, 477:113-121.
- EL-GHANNAM, A., Ducheyne, P., Shapiro, I. (1999). Effect of serum proteins on osteoblast adhesion to surface-modified bioactive glass and hydroxyapatite. *Journal of Orthopaedic Research*, 17:340-345.
- GENTLEMAN, E., Fredholm, Y.C., Jell, G., Lotfibakhshaiesh, N., O'Donnell, M.D., Hill, R.G., Stevens, M.M. (2010) The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts in vitro. *Biomaterials*, 31:3949-3956.
- GUBLER, M., Brunner, T., Zehnder, M., Waltimo, T., Sener, B., Stark, W. (2008) Do bioactive glasses convey a disinfecting mechanism beyond a mere increase in pH? *Int. Endod. J.*, 41:670-678.
- HENCH, L.L., Andersson, O. (1993) Bioactive glasses. *Advanced series in ceramics*, 1:41-62.
- HENCH, L.L., Wilson, J. (1993) *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, Singapore, pp. 1-381.
- HENCH, L.L., West, J.K. (1996) Biological applications of bioactive glasses. *Life Chem Rep*, 13: 187-241.
- HOPPE, A., Gldal, N.S., Boccaccini, A.R. (2011) A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*, 32: 2757-2774.
- HU, S., Chang, J., Liu, M., Ning, C. (2009) Study on antibacterial effect of 45S5 Bioglass®. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 20: 281-286.
- JELL, G., Notingher, I., Tsigkou, O., Notingher, P., Polak, J., Hench, L., Stevens, M. (2008) Bioactive glass-induced osteoblast differentiation: A noninvasive spectroscopic study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 86:31-40.
- JONES, J.R. (2013). Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia*, 9: 4457-4486.
- KOKUBO, T. (1990) Surface chemistry of bioactive glass-ceramics. *J. Non Cryst. Solids*, 120: 138-151.
- KOKUBO, T., Ito, S., Huang, Z., Hayashi, T., Sakka, S., Kitsugi, T., Yamamuro, T. (1990) Ca, P-rich layer formed on high-strength bioactive glass-ceramic A-W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 24: 331-343.
- KOKUBO, T. (2008) *Bioceramics and their Clinical Applications* (ed), Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, Boca Raton, USA.
- LI, R., Clark, A., Hench, L. (1991) An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. *Journal of Applied Biomaterials*, 2: 231-239.
- LINDFORS, N., Aho, A. (2003) Granule size and composition of bioactive glasses affect osteoconduction in rabbit. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 14: 365-372.
- MCANDREW, J., Efrimescu, C., Sheehan, E., Niall, D. (2013) Through the looking glass; bioactive glass S53P4 (BonAlive®) in the treatment of chronic osteomyelitis. *Ir. J. Med. Sci.*, 182: 509-511.

- MORIARTY, T.F., Zaat, S.A., Busscher, H.J. (2012) *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies* (ed), Springer Science & Business Media, New York.
- OGINO, M., Ohuchi, F., Hench, L.L. (1980). Compositional dependence of the formation of calcium phosphate films on bioglass. *J. Biomed. Mater. Res.*, 14: 55-64.
- RADIN, S., Reilly, G., Bhargava, G., Leboy, P., Ducheyne, P. (2005) Osteogenic effects of bioactive glass on bone marrow stromal cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 73:21-29.
- REFFITT, D., Ogston, N., Jugdaohsingh, R., Cheung, H., Evans, B., Thompson, R., Powell, J., Hampson, G. (2003) Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*, 32:127-135.
- STOOR, P., Kirstilä, V., Söderling, E., Kangasniemi, I., Herbst, K., Yli-Urpo, A. (1996) Interactions between bioactive glass and periodontal pathogens. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 9:109-114.
- SUBBIAHDOSS, G., Kuijjer, R., Grijpma, D.W., van der Mei, Henny C, Busscher, H.J. (2009) Microbial biofilm growth vs. tissue integration: "The race for the surface" experimentally studied. *Acta biomaterialia*, 5:1399-1404.
- SUBBIAHDOSS, G., da Silva Domingues, Joana F, Kuijjer, R., van der Mei, Henny C, Busscher, H.J. (2012). Bridging the gap between in vitro and in vivo evaluation of biomaterial-associated infections. Springer Science, New York, pp. 109.
- VALLET-REGÍ, M., Ragel, C., Salinas, A.J. (2003) Glasses with medical applications. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 6:1029-1042.
- WANG, Y., Subbiahdoss, G., de Vries, J., Libera, M., van der Mei, H., Busscher, H. (2012) Effect of adsorbed fibronectin on the differential adhesion of osteoblast-like cells and *Staphylococcus aureus* with and without fibronectin-binding proteins. *Biofouling*, 28:1011-1021.
- XYNOS, I.D., Edgar, A.J., Buttery, L.D., Hench, L.L., Polak, J.M. (2001) Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass® 45S5 dissolution. *J. Biomed. Mater. Res.*, 55:151-157.
- YLÄNEN, H.O. (2011) *Bioactive glasses: materials, properties and applications* (Ed) Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, New Delhi, India.
- ZHANG, D., Leppäranta, O., Munukka, E., Ylänen, H., Viljanen, M.K., Eerola, E., Hupa, M., Hupa, L. (2010) Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 93:475-483.