



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**POLÍMEROS CON ACTIVIDAD
ANTIBACTERIANA EN IMPLANTES**

MARÍA VICTORIA RODILLA SOLÍS



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado – Revisión bibliográfica

POLÍMEROS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA EN IMPLANTES

Autor: María Victoria Rodilla Solís

Tutores: Dr. Manuel Bueno Martínez y Dra. M. Inmaculada Molina

Pinilla

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

9 Julio 2020, Sevilla

ÍNDICE

Abstract	1
1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	6
3. Metodología	6
4. Resultados y discusión.....	7
4.1. Recubrimiento con polímeros. Modificación de su superficie.....	8
4.1.1 Interacción electrostática	8
4.1.2 Generación de radicales libres	21
4.1.3 Quelación.....	21
4.1.4 Polímeros anfifílicos	22
4.1.5 Polímeros antiadhesivos.....	24
4.2. Liberación de agentes antibacterianos	28
4.2.1 Antibióticos.....	29
4.2.2 Nanopartículas.....	31
4.2.3 Óxido nítrico	32
4.2.4 Clorhexidina y Triclosán.....	33
5. Conclusiones.....	34
6. Bibliografía.....	34

Abstract

The current increase in the number of implants derives from the increase in the life expectancy of the population, and in the functional improvement of the treated patients. However, although the biomaterials that make up the implant are as appropriate as possible, successful fixation of the implant and recovery of the patients' quality of life depends on the possible appearance of an infection, since the surface of these medical devices can be easily colonized by bacterial cells. In fact, bacterial implant infection is currently one of the most relevant problems, which has a prevalence of around 2.4%, which usually leads to a new operation to replace the infected device. Antibacterial polymers are a type of biomaterial that offers a possible solution to the problem, even becoming a possible alternative to antibiotics responsible for many bacterial resistances. This review exposes the most important approaches in the use of these polymers when it comes to preventing infections caused by implants, avoiding the adherence of bacteria to it. The modification of the surface of the device can be carried out through different mechanisms, electrostatic interaction, free radical generation, chelation processes, as well as through the use of different types of polymers such as amphiphilic and/or antifouling polymers. In turn, the polymer can show an antibacterial character by itself, or it is the modified surface of the implant itself, or the polymer that covers it, which will release biocides such as antibiotics or antiseptics in a controlled way, which will end the bacterial biofilm causing the infection, and the effectiveness of the implanted device could be recovered.

Palabras clave: polímero; antibacteriano; implante; modificación superficial; liberación de biocidas.

1. Introducción

Debido al aumento de la expectativa de vida de la población en la mayoría de los países, y debido a la aparición de numerosas enfermedades en pacientes de edad avanzada, el uso de implantes para la curación y el reemplazo de los tejidos no

funcionales se ha convertido en una alternativa de gran importancia y esencial en el sistema sanitario actual (Mas-Moruno et al., 2019).

La cirugía de reemplazo articular prevalece en personas mayores de 60 años, si bien cada vez es más frecuente en personas jóvenes, donde factores de riesgo tales como el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, el sedentarismo o el exceso de lesiones, entre otros, influyen notoriamente (OECD/EU 2016). A partir de 1990 se ha observado un incremento muy notable en el uso de implantes artificiales de cadera y de rodilla, de estents, de válvulas cardíacas y de injertos vasculares entre otros dispositivos para salvar o restaurar la calidad de vida de ininidad de pacientes. En las últimas décadas también ha aumentado el uso de diversos dispositivos implantables de duración breve como catéteres o tornillos de fijación (Vasilev et al., 2009). Se presume que el número de artroplastias articulares crecerá significativamente en los próximos años, previendo que para el año 2030 la demanda de artroplastias totales de cadera y de rodilla podrían aumentar en un 174% y 673%, respectivamente (Kurtz et al., 2007).

Los implantes están fabricados con biomateriales, es decir, materiales sintéticos utilizados para promover una función biológica específica. Los biomateriales se caracterizan por su capacidad para permanecer en un ambiente biológico y no producir daño en el entorno que les rodea. Estos materiales sintéticos sustituyen partes del cuerpo de manera funcional y estructural. Así pues, deben de poseer unas características específicas adecuadas al medio de implantación y a la aplicación para la que se hayan diseñado esos biomateriales. Se ha registrado una gran evolución tanto en el desarrollo de nuevos materiales como en la mejora de los ya existentes con el fin de obtener materiales que sean aptos para este tipo aplicación médica. Todos los materiales desarrollados actualmente intentan mantener un equilibrio entre las propiedades mecánicas del tejido reemplazado y los efectos bioquímicos del implante sobre este tejido (Basu et al., 2009).

El principal requisito de un biomaterial es ser biocompatible, es decir, debe realizar de manera efectiva su función sin producir ningún tipo de daño ni efecto indeseable en el organismo en el que es implantado. Es necesario estudiar una serie de aspectos diferentes acerca de la biocompatibilidad a la hora de crear un implante. En primer lugar, los biomateriales deben ser compatibles bioquímicamente, no deben ser tóxicos,

alergénicos, irritantes ni cancerígenos. En segundo lugar, los biomateriales deben ser compatibles biomecánicamente con el tejido que los rodea donde se va a ubicar el implante. En tercer lugar, se debe fijar un contacto bioadhesivo entre los materiales del implante y los tejidos circundantes. Cuando no existe biocompatibilidad, los biomateriales producen reacciones locales o sistémicas en los tejidos. Las reacciones sistémicas pueden crear toxicidad y están desencadenadas por productos de corrosión metálica y de degradación polimérica, liberación de partículas de materiales y presencia de contaminantes. Es decir, el implante ideal estaría compuesto por una serie de materiales que satisfagan todas estas características que deben de evaluarse previamente (Basu et al., 2009).

Sin embargo, aunque los biomateriales elegidos para el implante sean los más adecuados y cumplan con las características citadas anteriormente, la fijación exitosa del mismo y la recuperación de la calidad de vida del paciente depende de una serie de factores entre los que hay que destacar la posible aparición de una infección.

La infección bacteriana del implante es hoy en día un problema de gran importancia, sobre todo en pacientes en los que la inmunogenicidad reducida debido a la infección se suma a la edad avanzada. La gravedad varía según la duración y la ubicación del dispositivo (Zhang et al., 2014). Frecuentemente la infección de un implante conduce a nueva operación del paciente para la sustitución del dispositivo infectado, lo que a su vez aumenta los costos del tratamiento en el sistema sanitario y del riesgo para el paciente. La prevalencia de infecciones afecta aproximadamente al 2.4% de los implantes, y dos tercios de estos fracasarán (Salgado Peralvo et al., 2019). La incidencia de infección depende del sitio quirúrgico y del procedimiento, por ejemplo, en desfibriladores implantables, la infección del dispositivo ocurre aproximadamente en el 1-2% de las cirugías (Philippon et al., 2020); las clavijas de fijación de fractura transcutánea tienen una probabilidad del 2 al 30% de infección; las infecciones de columna están en el rango del 2 al 5%; la infección tras una artroplastia se produce en el 1-2% de los casos (Hickok y Shapiro, 2012); las infecciones asociadas a prótesis de cadera y de rodilla oscilan en torno al 3% (Franco Arenaz, 2017). Además, se prevé que este número vaya aumentando en los próximos años debido a factores tales como la existencia de una población más envejecida, el aumento en el número de revisiones de

implantes, y las infecciones producidas por vía hematógica que pueden tener lugar en cualquier momento de la vida del implante (Franco Arenaz, 2017).

Uno de los aspectos más importantes a la hora de considerar una infección producida por un implante es conocer cómo se ha producido dicha infección y qué bacterias están presentes en ella. Las bacterias se adhieren al implante y proliferan formando una biopelícula que conduce a la infección y al fracaso del mismo. Las células eucariotas del huésped luchan contra las bacterias en una fase denominada carrera a la superficie. Si estas células eucariotas consiguen llegar a la superficie del implante, se adherirán y reducirán el riesgo de infección. Sin embargo, si las bacterias consiguen colonizar el dispositivo antes que las propias células del huésped, estas desencadenarán posiblemente una infección que comprometerá la osteointegración del implante (Mas-Moruno et al., 2019). Esta biopelícula formada por colonias de bacterias en proliferación va aumentando de tamaño gradualmente, terminando por ocupar la superficie del dispositivo implantado. Las células que integran la biopelícula pueden irse liberando al medio, al final de este proceso (Figura 1).

Los factores que determinan la formación de la biopelícula dependen tanto de la bacteria (hidrofobicidad de la superficie celular, adhesinas, polisacárido extracelular y autoinducción molecular) como del huésped (receptor celular, pH, proteínas y plaquetas) y del implante en cuestión (hidrofobicidad, carga, porosidad, propiedades químicas y rugosidad) (Nandakumar et al., 2013).

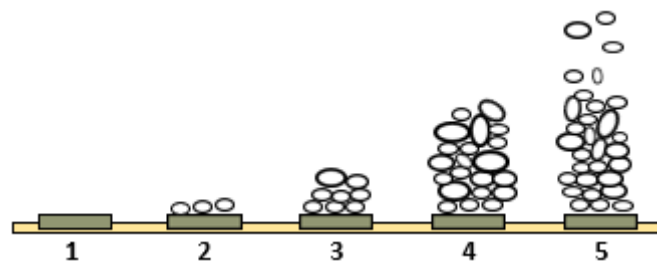


Figura 1. Etapas de la formación de la biopelícula en el dispositivo: (1) Formación de una capa de acondicionamiento por las proteínas del huésped. (2) Unión de las primeras bacterias a través de adhesinas. (3) Primera microcolonia bacteriana que forma la biopelícula. (4) Maduración de la biopelícula. (5) Desprendimiento de células flotantes al medio.

Las principales bacterias formadoras de biopelículas sobre implantes son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Propionibacterium acnés*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii* y *Neisseria gonorrhoeae* (Nandakumar et al., 2013). Entre las bacterias citadas se encuentran aquellas que se han definido como patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) por desarrollar mecanismos con la capacidad de escapar de los tratamientos antimicrobianos generando resistencia. Se trata, pues, de otra característica por la cual se hace necesaria la búsqueda de soluciones para mejorar la eficacia del implante erradicando las posibles infecciones (Kamaruzzaman et al., 2019; Kyziol et al. 2020).

Esta biopelícula es la responsable de que las bacterias sean mucho más resistentes al sistema inmune del hospedador e incluso a los antibióticos. Es capaz de inhibir el mecanismo de defensa desencadenado por el huésped al volverse éste más vulnerable, y es posible que resista a los antibióticos administrados por un fallo en la interacción antibiótico-bacteria o por una disminución de la susceptibilidad de la biopelícula al antimicrobiano (Zhang et al. 2014). La matriz de la biopelícula generalmente está formada por bacterias en estado latente o en replicación muy lenta, a diferencia del resto de bacterias que suelen aparecer en estado sésil. Por tanto, la concentración mínima inhibitoria de antimicrobiano que tendremos que administrar para erradicar las bacterias que forman la biopelícula será mucho mayor (Molina-Manso et al., 2013). Por ejemplo, para una reducción de 1000 veces una colonia de *Escherichia coli*, es necesario administrar una dosis de ampicilina tres veces mayor que cuando las bacterias se encuentran en forma sésil (Ceri et al., 1999).

Actualmente, el sistema sanitario ha reducido los casos de infecciones en dispositivos médicos de corto plazo, por ejemplo, los catéteres son sustituidos con mayor frecuencia, utilizándolos en intervalos de tiempo menores. Sin embargo, en el caso de dispositivos médicos implantados a largo plazo, la solución no es tan sencilla. Los quirófanos han mejorado las técnicas de esterilización, lo que se ha traducido en un

menor número de infecciones bacterianas pero, a pesar de ello, se continúan produciendo un gran número de infecciones que reducen la eficacia de la cirugía.

Otra solución adecuada es emplear dispositivos médicos basados en polímeros o modificados poliméricamente con el objetivo de que las bacterias no se puedan adherir al mismo, y por tanto, no se forme la biopelícula. Esto ha llevado a la realización de numerosas investigaciones con el principal objetivo de evitar la infección bacteriana de los implantes.

2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es revisar los principales materiales poliméricos con propiedades antibacterianas publicados en los últimos años, haciendo especial hincapié en aquellos materiales usados con más frecuencia en implantes.

3. Metodología

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado se ha realizado una revisión bibliográfica de numerosos documentos pertenecientes a sociedades científicas dedicadas a los campos sanitarios y químicos, tanto de artículos como de libros. Para ello, se han llevado a cabo búsquedas exhaustivas en dichas bases de datos: Scifinder, Science Direct, Web of Science, Scopus, Nature, Health and Medical Collection, Medline y PubMed. Esta búsqueda se ha realizado tanto en español como en inglés.

La estrategia de selección y evaluación de datos de cada documento se ha basado en la determinación de aquella información que resultara apropiada para el desarrollo de este trabajo, es decir, la importancia de las infecciones bacterianas producidas por implantes y las alternativas poliméricas útiles para prevenir dicha infección. Se revisaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el objetivo de rescatar información válida para este trabajo.

Palabras clave: polímero; antibacteriano; implante; modificación superficial; liberación de biocidas.

4. Resultados y discusión

Desde hace algunas décadas se viene trabajando en el desarrollo de materiales capaces de presentar propiedades antibacterianas. Dentro de este campo, una de las áreas de investigación más activas es el diseño y síntesis de nuevos materiales basados en polímeros. Un polímero es una macromolécula compuesta por la repetición de entidades estructurales básicas llamadas monómeros o unidades monoméricas, unidas a través de enlaces químicos, generalmente uniones covalentes, mediante un proceso conocido como polimerización (Young y Lovell, 2011).

Se ha podido comprobar a través de las investigaciones realizadas que muchos materiales poliméricos presentan propiedades antimicrobianas pudiendo ser muy eficaces contra las bacterias, y además presentan poca susceptibilidad al desarrollo de resistencias bacterianas (Kyziol et al., 2020). Estos polímeros demuestran esta actividad antibacteriana gracias a su propia estructura química, o bien, gracias a llevar unido, por métodos químicos o físicos, un antibiótico o una molécula bactericida. Los investigadores disponen de una gran variedad de estructuras que les van a permitir diseñar y preparar nuevos materiales poliméricos para su empleo en implantes. La estructura química y las propiedades fisico-químicas que presenten estos materiales son muy importantes a la hora de determinar la actividad y selectividad antibacteriana (Kamaruzzaman et al., 2019).

Los polímeros antimicrobianos empleados habitualmente en el sector médico comercial deben ejercer su acción bajo unos mecanismos generales de acuerdo con su naturaleza química y estructural, así como con el grado de afinidad a ciertos sitios objetivo dentro de las células microbianas causantes de la infección. Así, pueden actuar: (1) al inhibir la síntesis de la pared celular; (2) al reprimir la función de la membrana celular; (3) al interrumpir la síntesis proteica; (4) al parar el trascurso de la replicación y la transcripción de ácido nucleico; o (5) al impedir algún otro proceso metabólico esencial para la supervivencia de la bacteria (Zhang et al., 2014; Kyziol et al., 2020).

Muchos polímeros poseen la actividad antibacteriana que se busca, pero en algunos casos, estos materiales presentan características inadecuadas, como por ejemplo una

alta toxicidad o una degradación, resistencia, flexibilidad, etc que no se corresponden con la aplicación para la que se estaría diseñando (Vasilev et al., 2009). En estos casos, el material polimérico tiene que ser modificado, haciendo cambios químicos en sus funciones, o mediante combinaciones poliméricas, o empleando co-polimerizaciones. En general, las características antimicrobianas del implante pueden deberse al propio recubrimiento polimérico del mismo, o a la liberación de un agente antimicrobiano bien por parte del implante, cuya superficie se habrá modificado, o bien del polímero que lo recubre.

4.1. Recubrimiento con polímeros. Modificación de su superficie

El desarrollo de recubrimientos multifuncionales sensibles a una gran variedad de estímulos se ha convertido en un área de desarrollo importante en el ámbito de la investigación actual. La aplicación de una capa de recubrimiento sobre dispositivos médicos, tales como implantes, permite dotar al mismo de propiedades anticorrosivas, homeostáticas, antiosteoclásticas, antibacterianas y antifúngicas, entre otras. Además de facilitar la obtención y supervivencia del implante, aumentar la resistencia mecánica, preservar las funciones de este y no generar respuestas adversas (Kyziol et al., 2020).

El mecanismo de acción de un polímero antibacteriano depende de sus componentes estructurales y de los componentes de la membrana externa de la bacteria (Kyziol et al., 2020), la actividad antibacteriana tiene lugar por contacto con el mismo.

4.1.1 Interacción electrostática

Tanto la pared celular de las bacterias Gram-(+) como la pared celular de las bacterias Gram-(-) contienen una serie de lipopolisacáridos aniónicos cruciales para su supervivencia (Poortinga et al. 2002; Kyziol et al., 2020). De esta manera, podemos provocar la interacción de un **polímero catiónico** que recubra la superficie del dispositivo con el lipopolisacárido aniónico de la pared bacteriana, matando a la bacteria por contacto. Esta interacción se puede producir de tres maneras diferentes: (1) por simple atracción de cargas opuestas; (2) por interacción de cargas opuestas

junto con penetración del polímero antibacteriano en la bicapa; y (3) por interacción de cargas opuestas con disrupción completa de la membrana, en este último caso se puede dar la formación de micelas lípido-polímero. Tras esta interacción electrostática se producirá la muerte bacteriana (Kyziol et al., 2020).

Por ejemplo, los polímeros que contienen amonio primario, secundario, terciario y cuaternario en su estructura, presentan actividad antibacteriana al interactuar electrostáticamente el catión amonio con el lipopolisacárido aniónico de la pared bacteriana. Además, la cola hidrofóbica del catión amonio (los radicales alquílicos unidos al nitrógeno) podrían incorporarse a la membrana desnaturalizando las proteínas y enzimas bacterianas y evitando de este modo la infección del implante (Figura 2). No obstante, el ión amonio cuaternario presenta una alta actividad hemolítica y una baja actividad antibacteriana en comparación con los demás grupos amonio (Kyziol et al., 2020). Palermo y Kuroda demostraron que controlando el diseño de un copolímero aleatorio anfifílico sintetizado por copolimerización de monómeros de metacrilato funcionalizados con grupos amino primarios y terciarios con diversas proporciones de un metacrilato de alquilo, se conseguía una elevada actividad antibacteriana con un efecto hemolítico mínimo. En esta investigación también se concluyó que las actividades de los polímeros que contienen grupos amonio cuaternario en su estructura son independientes del pH (Palermo y Kuroda, 2009).

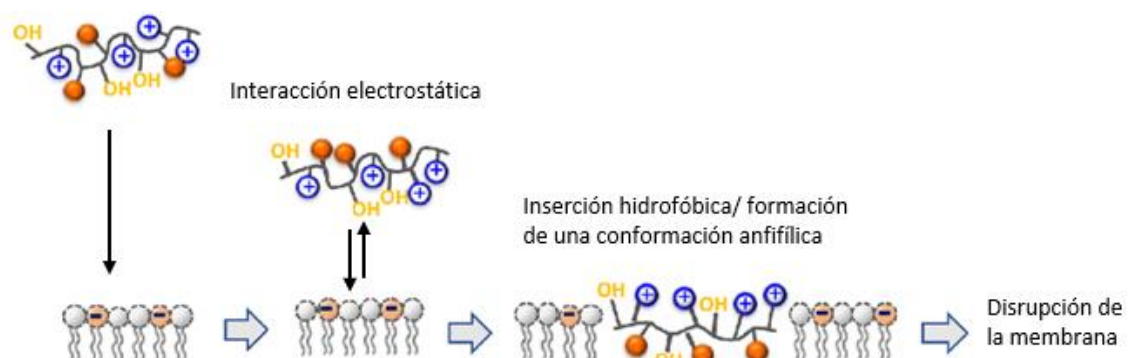


Figura 2. Mecanismo antibacteriano propuesto para copolímeros catiónicos anfifílicos. (1) Las cadenas de polímero catiónico son atraídas a la membrana aniónica. (2) Asociación de las cadenas a la superficie bacteriana. (3) Inserción de grupos hidrofóbicos en la membrana bacteriana. (4) Alteración de la membrana (Mortazavian et al., 2018)

Además de los iones amonio, se utilizan otros grupos con carga positiva para el diseño de polímeros catiónicos antibacterianos (Figura 3) como los iones sulfonio, fosfonio, piridinio, imidazolio, o guanidinio. En el caso de los iones piridinio, imidazolio y guanidinio, la carga positiva se deslocaliza uniformemente en el anillo aromático y por conjugación, respectivamente, lo que se traduce en una mayor adsorción por parte de la membrana y, por tanto, un mayor efecto antibacteriano (Kyziol et al., 2020). Los polímeros que contiene grupos fosfonio o sulfonio en su estructura son polímeros policatiónicos que comparten su mecanismo de acción con aquellos que contienen iones amonio cuaternarios (Kamaruzzaman et al., 2019).

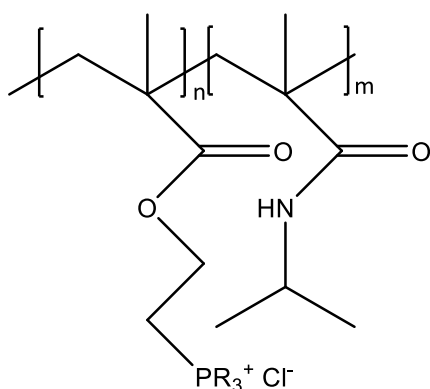


Figura 3. Estructura de un polímero policatiónico conteniendo grupos fosfonio (Kamaruzzaman et al., 2019)

En el caso de los polímeros lineales catiónicos, la adsorción del polímero a la superficie de las membranas microbianas se mejora gracias a los múltiples centros catiónicos densamente desplegados en el esqueleto polimérico. Se sugiere que una cadena de polímero más larga y una mayor densidad de carga positiva imponen una actividad antimicrobiana considerablemente mayor contra bacterias con un efecto casi no hemolítico. Además, en el caso de los polímeros catiónicos de cadena lateral, su peso molecular y distribución de carga espacial deben de ajustarse de manera racional (Kyziol et al., 2020).

Por otro lado, la longitud y los tipos de los grupos hidrofóbicos deben de tenerse muy en cuenta para poder garantizar interacciones efectivas con las membranas microbianas lipídicas, la disrupción de la misma y la consiguiente liberación de los componentes intracelulares, conduciendo a la muerte celular bacteriana. En general, la actividad antimicrobiana de los polímeros aumenta con el aumento del número de

restos hidrófobos en las cadenas laterales. Este fenómeno se denomina "efecto de snorkel", en el que los grupos catiónicos se unen a los grupos fosfato aniónico de los lípidos, mientras que el espaciador (segmento que separa el grupo catiónico de la cadena de polímero) facilitan que las cadenas de polímero adecuen su distancia a la superficie de la membrana de modo que los grupos hidrofóbicos se hundan en la bicapa lipídica (Kyziol et al., 2020).

Se ha demostrado que cuanto mayor es la longitud del brazo espaciador, menor es la concentración mínima inhibitoria del agente antibacteriano. Sin embargo, la longitud de la cadena espaciadora ha de ser controlada, ya que un exceso puede suprimir la actividad biocida por agregación de las cadenas del polímero o por aumento de la actividad hemolítica (Engler et al., 2013).

Los polímeros conteniendo fenol o benzoico en sus cadenas laterales también se caracterizan por tener actividad antibacteriana (Figura 4). El fenol es un agente antibacteriano fuerte capaz de romper la membrana celular de la bacteria, mientras que el benzoico posee una destacable actividad inhibitoria de amplio espectro. Si bien la actividad antimicrobiana del polímero es menor que la de los monómeros, dichos polímeros se pueden emplear como recubrimientos en aplicaciones médicas (Kamaruzzaman et al., 2019).

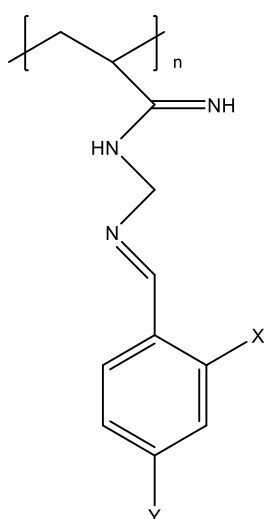


Figura 4. Poliacrilonitrilo benzaldehído (Kamaruzzaman et al., 2019)

Los **péptidos antimicrobianos** (AMP) se consideran una defensa importante hacia patógenos invasores y están presentes como un componente innato del sistema inmunitario. Además, desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria producida durante la infección. El principal mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos catiónicos consiste en producir la ruptura de la célula por contacto directo (Figura 5). Las membranas bacterianas con carga negativa son susceptibles a la interacción con péptidos antimicrobianos cargados positivamente (Hancock y Scott, 2000).

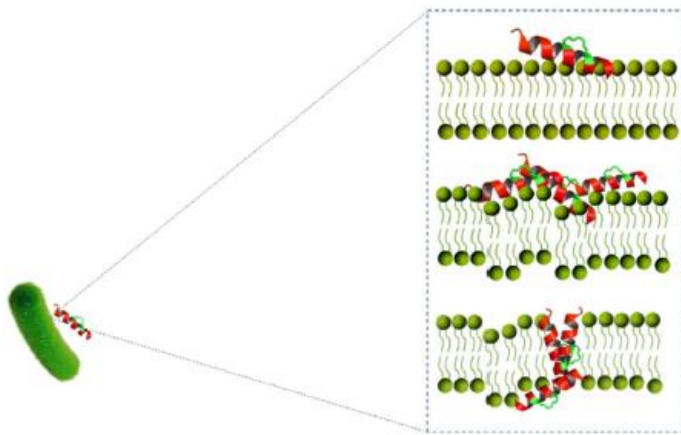


Figura 5. Esquema simplificado del mecanismo de acción de péptidos antimicrobianos al dañar la membrana de las bacterias (Atefyekta, 2020)

Los AMP se pueden fijar a la superficie de biomateriales metálicos mediante complejos poliméricos intermedios como polidopamina o 3-(cloropropil)triétoxisilano (CPTES) por medio de dos rutas distintas. La primera ruta consiste en fijar el péptido a un agente de acoplamiento que a su vez estará unido al implante metálico a través de los radicales hidroxilo presentes en la superficie del metal (Figura 6A). Mientras que la segunda ruta, que implica varias etapas de reacción, incluye en el paso final la síntesis de un grupo maleimida que se empleará para unir el péptido antimicrobiano (Figura 6B) (Zhang et al., 2014).

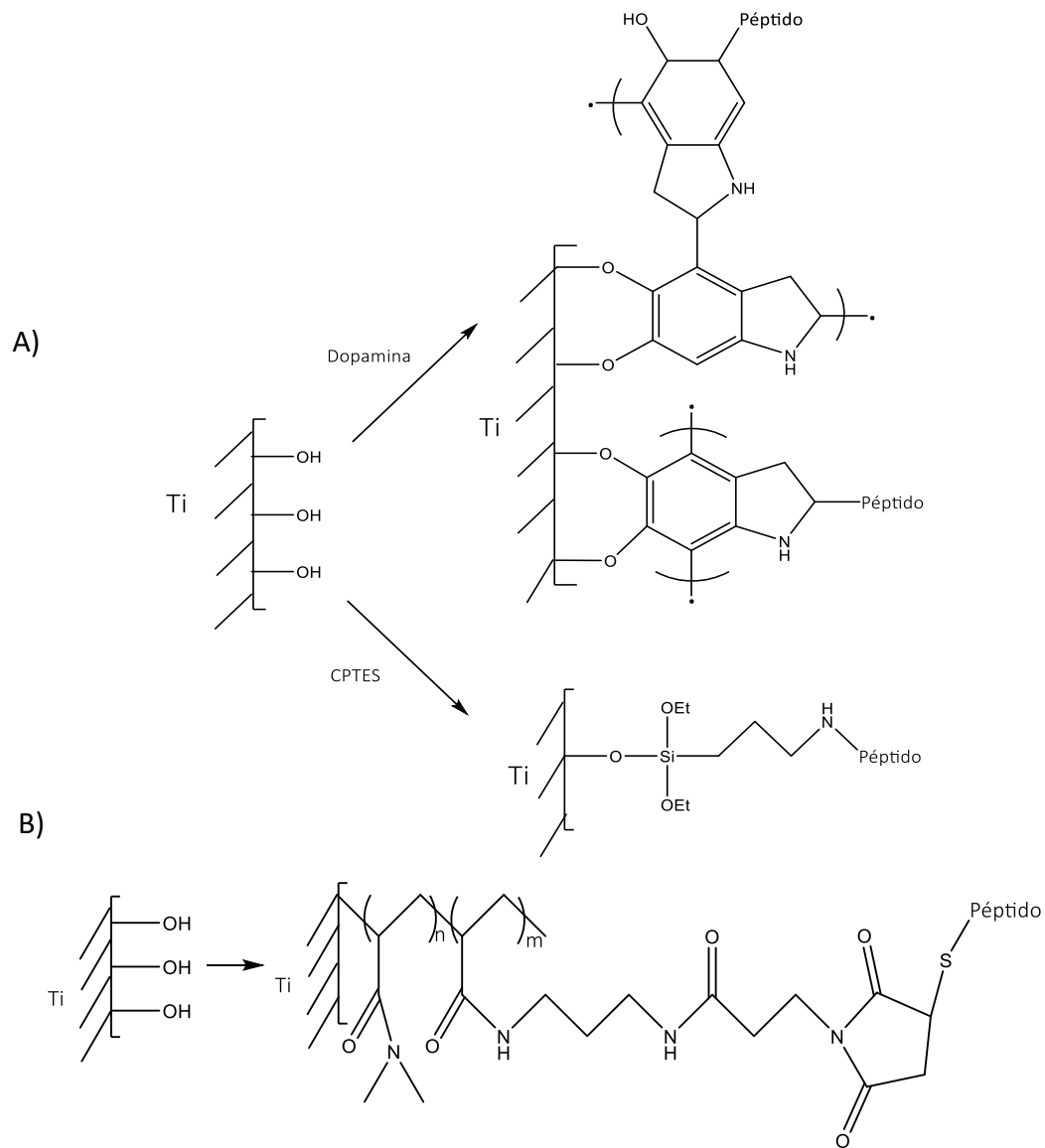


Figura 6. A) Modificación química de la superficie utilizando dopamina o CPTES. B) Funcionalización final de la superficie con el grupo maleimida (Zhang et al., 2014)

Por ejemplo, la cecropina, un péptido catiónico, se ha inmovilizado sobre superficies de titanio empleando polidopamina obteniendo una mayor citocompatibilidad, reduciendo la respuesta inflamatoria e inhibiendo la adhesión bacteriana y la formación de la biopelícula (Figura 7) (Xu et al., 2013).

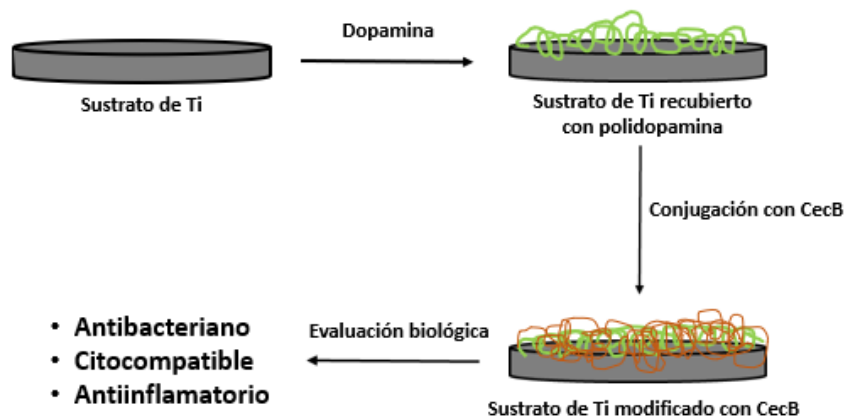


Figura 7. Funcionalización de la superficie de titanio con polidopamina y cecropina B (Xu et al., 2013)

Sin embargo, los AMP naturales conllevan limitaciones tales como la degradación por las proteasas del huésped, toxicidad producida por la alta concentración necesaria para conseguir actividad antibacteriana, y por la corta vida media debido a su unión con proteínas (Kamaruzzaman et al., 2019).

Los imitadores poliméricos sintéticos de péptidos antimicrobianos (SMAMP) surgen a partir de la idea de que los AMP prefieren la interacción con células bacterianas ya que poseen una carga negativa más intensa que las células humanas que están formadas generalmente por fosfolípidos zwitteriónicos y colesterol. Estos polímeros, tienen una estructura principal repetitiva con grupos funcionales en las cadenas laterales que pueden compararse con las cadenas laterales de aminoácidos de los AMP. Estos polímeros están diseñados para imitar adecuadamente el peso molecular y la naturaleza anfifílica de los AMP a través de la selección de monómeros lipofílicos y catiónicos apropiados para dar lugar a péptidos antimicrobianos como la magainina mostrada en la Figura 8, presente en la piel de las ranas de especie *Xenopus laevis* (Locock et al., 2014; Leontiadou et al., 2006).

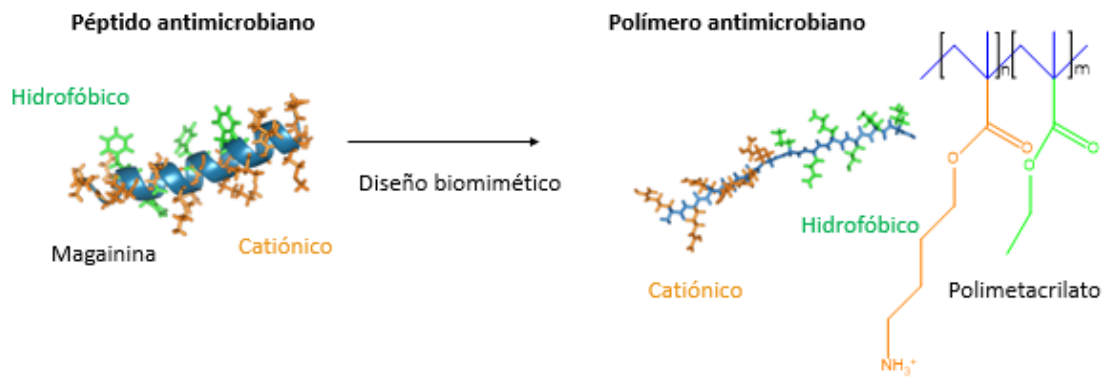


Figura 8. Representación esquemática de la estructura de imitadores poliméricos sintéticos de péptidos antimicrobianos (Kamaruzzaman et al., 2019)

Se proponen varios modelos de péptidos antimicrobianos según su estructura anfifílica, tales como bastón de barril, poro toroidal y modelo de alfombra (Figura 9). Estos modelos explican el daño que producen los polímeros antimicrobianos a la membrana lipídica de la bacteria (Ganewatta y Tang, 2015; Locock et al., 2014).

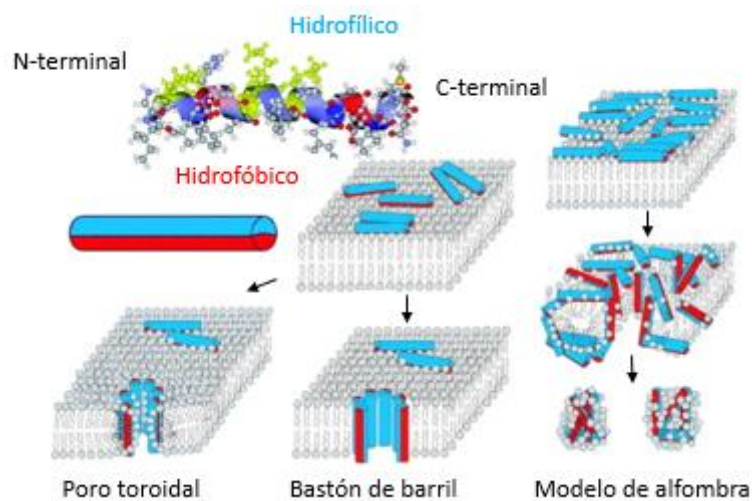


Figura 9. Mecanismo de acción de AMP anfifílicos. Arriba a la izquierda: conformación α -helicoidal de magainina (Ganewatta y Tang, 2015)

Los SMAMP han demostrado una actividad antimicrobiana similar a la de los AMP naturales (Kyziol et al., 2020; Zhang et al., 2014) y la probabilidad de que conlleven resistencias es mínima, ya que para ello deberían cambiar las propiedades de la membrana bacteriana (Nizet, 2006). Entre los SMAMP destacan los polinorbrenos, policarbonatos, polianilinas y los polimetacrilatos, que con la adecuada optimización de la relación zona catiónica/zona lipofílica van a poder retener los potentes efectos

antimicrobianos y la baja toxicidad que presentan los AMP en las células de los mamíferos. Sin embargo, su producción es más accesible y económicamente factible en comparación con los AMP naturales. Además, estos polímeros SMAMP pueden modificarse químicamente a través de rutas fáciles para acceder a una gama más amplia de estructuras químicas (Locock et al., 2014).

La **guanidina** también se ha investigado debido a sus beneficios en el campo sanitario; su modo de acción es similar a los anteriores, por interacción electrostática con la pared bacteriana (Figura 10). Los AMP contienen cantidades sustanciales del aminoácido arginina, que lleva un grupo guanidina y que está cargado positivamente a pH fisiológico. Muchos estudios sugieren que el alto contenido de arginina puede correlacionarse con la actividad antibacteriana que presentan, y que los AMP ricos en arginina pueden funcionar como antimicrobianos más efectivos que los péptidos equivalentes ricos en lisina. Esto puede explicarse por el hecho de que un grupo guanidina es capaz de formar enlaces multidentados con los grupos fosfato, produciendo una interacción con la membrana bacteriana más fuerte que los grupos amonio (Locock et al., 2014).

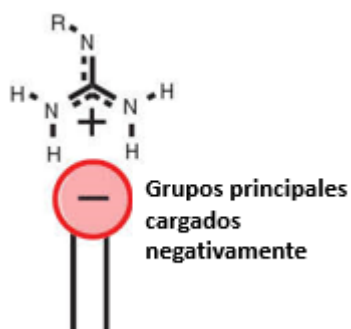


Figura 10. Múltiples enlaces entre la molécula guanidina con carga positiva y la pared bacteriana con carga negativa (Locock et al., 2014)

Así, en un estudio en el que se comparaba la actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus epidermidis* de polímeros conteniendo grupos amina y guanidina, se observó que estos últimos eran siempre más potentes, presentaban una concentración mínima inhibitoria (CMI) más pequeña (Figura 11), y eran menos hemolíticos (Figura 12) que sus análogos de amina (Locock et al., 2014).

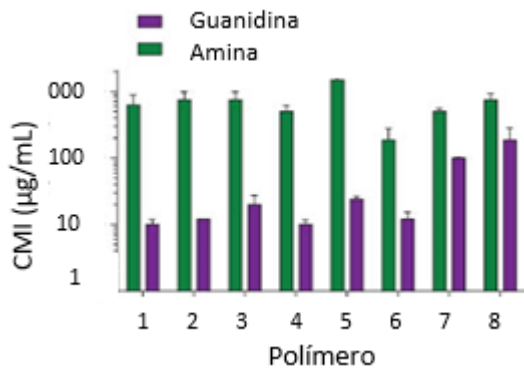


Figura 11. Concentración mínima de polímero de guanidina y polímero de amina necesaria para inhibir el crecimiento en *S. epidermidis* (Locock et al., 2014)

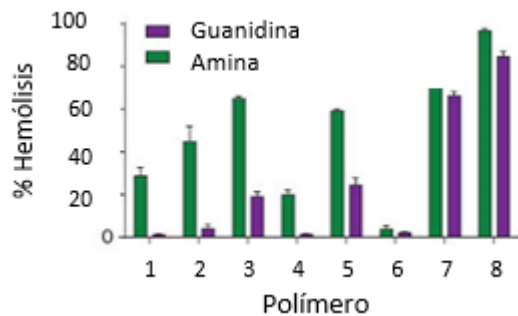


Figura 12. Hemotoxicidad en % de hemólisis de polímero de guanidina y polímero de amina para *S. epidermidis* (Locock et al., 2014)

Otro ejemplo de polímero policatiónico es la **polihexametilenbiguanida** o **polihexanida** (PHMB), cuya estructura se muestra en la Figura 13. La PHMB es un potente antimicrobiano tópico contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, parásitos y virus. La actividad antimicrobiana del PHMB implica la interacción de los grupos biguanida con la membrana citoplasmática de las células bacterianas y hace que las células pierdan iones potasio y otros componentes del líquido citoplasmático, lo que resulta en la muerte celular (Kamaruzzaman et al., 2019; Liang et al., 2020). Simultáneamente, el segmento de hexametileno puede interactuar con los fosfolípidos de la membrana, desestabilizando aún más la estructura de la membrana. Además, se ha demostrado que la PHMB entra en las células bacterianas y esto conduce a la condensación cromosómica (Chindera et al., 2016). Por lo tanto, la PHMB puede tener al menos dos mecanismos de acción, y esto puede ayudar a explicar por qué aún no se conoce la resistencia antimicrobiana adquirida al PHMB, a pesar de haberse utilizado en aplicaciones clínicas y domésticas durante los últimos 40 años.

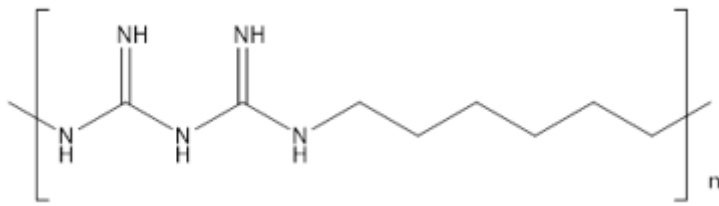


Figura 13. Estructura del PHMB (Chindera et al., 2016)

Los **dendrimeros** también se consideran polímeros antimicrobianos debido a la naturaleza catiónica que pueden poseer en su superficie, la cual le permite interactuar electrostáticamente con la membrana de bacterias y provocar su desestabilización. De hecho, son eficaces con bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Se trata de moléculas que presentan estructuras muy ramificadas formando arquitecturas tridimensionales casi perfectas (Kamaruzzaman et al., 2019; García-Gallego et al., 2017).

Durante su síntesis se puede controlar su tamaño y su geometría con el objetivo de conseguir dendrimeros con propiedades físicas y químicas adecuadas y prediseñadas de acuerdo a las necesidades. Los dendrimeros peptídicos contienen en su estructura aminoácidos como la arginina y el triptófano. Los restos de arginina con carga positiva facilitan la interacción con la membrana bacteriana, mientras que los restos de triptófano junto con las partes lipofílicas desestabilizan la integridad de la membrana (García-Gallego et al., 2017). Los dendrimeros comúnmente utilizados para aplicaciones biológicas se basan en poliamidoamina (PAMAM) y polipropilenimina (PPI) cuyas estructuras se muestran en la Figura 14 (Kamaruzzaman et al., 2019).

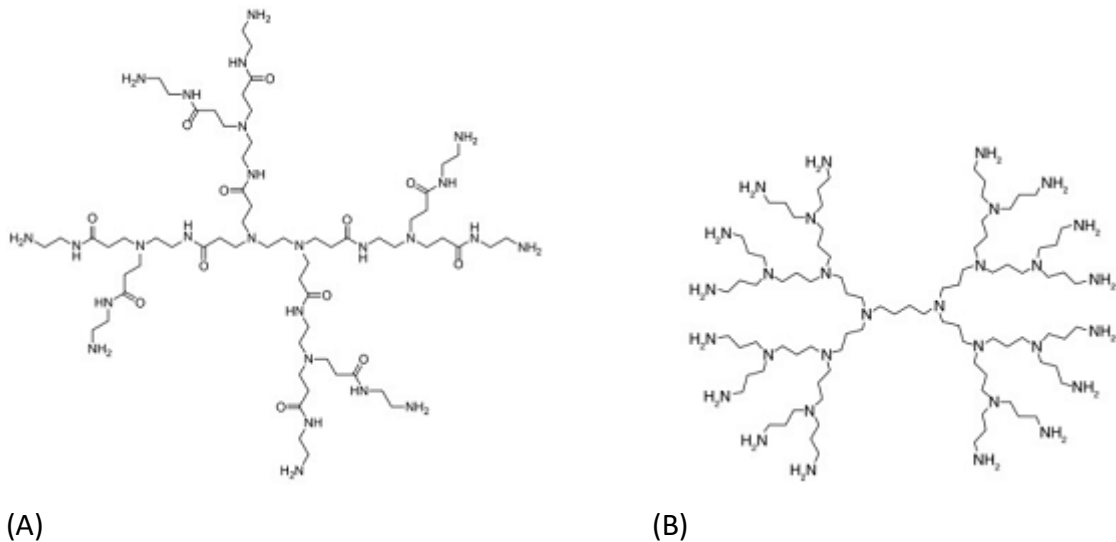


Figura 14. Ejemplos de dendrímeros comunes con aplicaciones biológicas. A) PAMAM. B) PPI.

Sin embargo, los dendrímeros como los mencionados anteriormente presentan el inconveniente de resultar tóxicos para las células eucariotas de nuestro organismo (García-Gallego et al., 2017). Se cree que la citotoxicidad de los dendrímeros PAMAM es también el resultado de la interacción de la carga positiva de los dendrímeros con la carga negativa de la superficie celular. La conjugación con PEG se considera el método de elección a la hora de reducir la toxicidad de PAMAM y aumentar la biocompatibilidad del dendrímero. Otras modificaciones del dendrímero catiónico, tales como la acilación de los grupos amino periféricos de PAMAM, resultaron también en una disminución de la citotoxicidad (Jevprasesphant et al., 2003; Labieniec-Watala y Watala, 2015).

El **quitosano**, es un biopolímero natural no tóxico derivado de la desacetilación de la quitina cuya estructura se muestra en la Figura 15. Es otro ejemplo de polímero que ejerce su acción antibacteriana cuando se encuentra en medio ácido, en el que sus funciones amino estarán protonadas siempre que el pH sea menor que el pK_a (Peng et al., 2010; Kyziol et al., 2020).

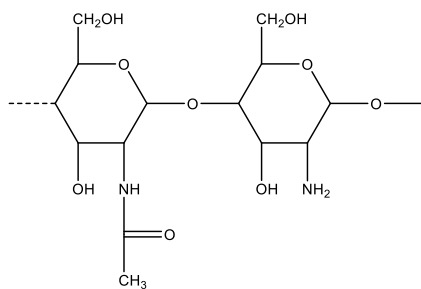


Figura 15. Unidad repetitiva del quitosano (Peng et al., 2010)

Los derivados del quitosano conteniendo distintas cadenas laterales en su estructura tienen un rendimiento antibacteriano superior al propio quitosano sin sustituir, a la vez que las propiedades biológicas se mantienen o mejoran. Cabe destacar el cloruro de hidroxipropiltrimetilamonio quitosano (HACC) (Figura 16), que no presenta toxicidad frente a fibroblastos de ratones. Este compuesto permite su utilización como biomaterial para la prevención de infecciones asociadas a implantes ortopédicos, aunque nunca ha sido utilizados para este fin (Peng et al., 2010).

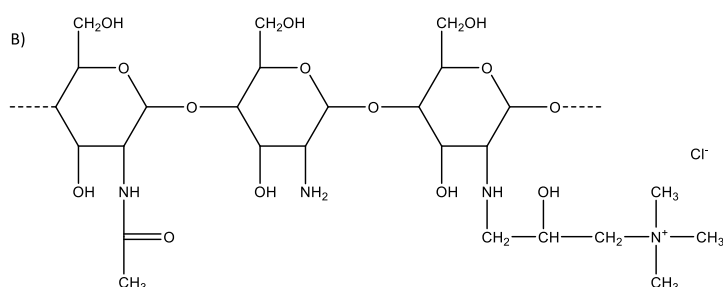


Figura 16. Unidad repetitiva del hidroxipropiltrimetilamonio quitosano (HACC) (Peng et al., 2010)

La **ϵ -poli-L-lisina** (ϵ -PLL) se trata de otro polímero catiónico antibacteriano que demuestra un amplio espectro de actividad antimicrobiana con una mínima toxicidad en células eucariotas. Su mecanismo de acción se basa en la adsorción electrostática sobre la membrana bacteriana como otros polímeros policationicos (Zhang et al., 2014; Mas-Moruno et al., 2019). Se está estudiando la aplicación de ϵ -PLL para implantes y recubrimientos ortopédicos ya que promueve la proliferación y la adhesión de osteoblastos (Clifford et al., 2019).

4.1.2 Generación de radicales libres

Los polímeros que contienen halógenos en su estructura (flúor, cloro, bromo, yodo) conforman biomateriales importantes debido a las propiedades que ofrece el halógeno asociado (Figura 17). Los polímeros que contienen *N*-halaminas con uno o varios átomos de halógenos unidos mediante enlaces covalentes a los grupos amina, amida y imida se consideran materiales antibacterianos muy eficaces para la modificación de la superficie del implante. La actividad biocida de la *N*-halamina se debe a la acción del halógeno con el receptor de membrana bacteriano por contacto directo erradicando la infección. Aportan gran efectividad contra un amplio abanico de microorganismos, además de estabilidad fisicoquímica a largo plazo, durabilidad estructural y estabilidad de grupos funcionales (Kamaruzzaman et al., 2019; Kyziol et al., 2020; Jing et al., 2018).

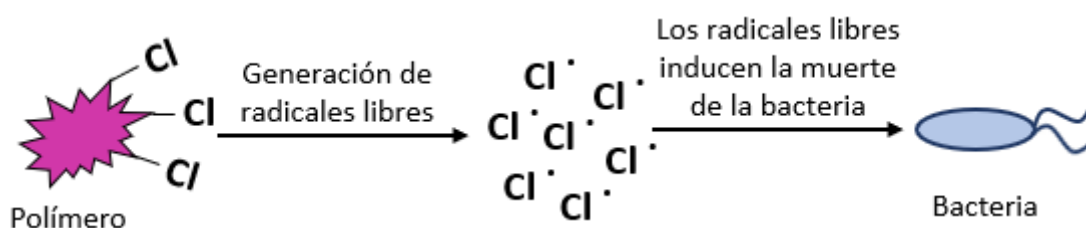


Figura 17. Esquema del mecanismo de generación de radicales libres

Por otro lado, los polímeros que contienen flúor presentan cierta actividad antimicrobiana debido al carácter hidrófobo del halógeno. Esta actividad ha sido demostrada frente a patógenos tales como *P.aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* y *A. niger* (Kamaruzzaman et al., 2019).

4.1.3 Quelación

Los iones metálicos presentes en la pared celular de procariontes son esenciales para la estabilidad y supervivencia de las mismas. Por tanto, los compuestos que posean capacidad quelante podrían unirse a estos metales provocando la muerte de la bacteria. Por ejemplo, la quelación producida por el quitosano a iones metálicos, como por ejemplo el calcio (Figura 18), a menudo se ha considerado un posible modo de acción antibacteriana. Así pues, en un medio en el que el pH sea superior al valor del pKa, es decir, en un medio en el que no se produzca la protonación del quitosano, la

actividad antibacteriana del polímero se atribuye a interacciones hidrofóbicas y a la capacidad quelante de la molécula (Kyziol et al., 2020).

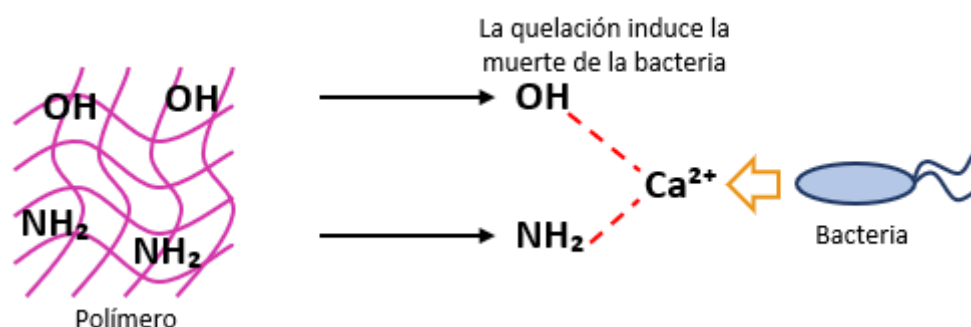


Figura 18. Esquema del mecanismo de quelación de polímeros antibacterianos

4.1.4 Polímeros anfifílicos

El carácter anfifílico del polímero es verdaderamente importante a la hora de evaluar su potencial antibacteriano. La optimización del grado de hidrofobicidad y la carga catiónica son dos aspectos cruciales a la hora de desarrollar un polímero anfifílico con máxima actividad antibacteriana y mínimo grado de hemólisis (Kamaruzzaman et al., 2019). La estrategia consiste en preparar homopolímeros con monómeros que alojen unidades hidrofóbicas y grupos catiónicos hidrofílicos a la vez. La estructura principal del polímero se puede organizar de dos maneras diferentes: por un lado, en forma de peine, con los grupos catiónicos e hidrófobos separados a lo largo de la cadena principal, de modo que cada uno de estos grupos tiene un punto de unión diferente a la cadena. Por otro, el resto hidrofóbico está unido directamente al resto hidrofílico por lo que ambos están unidos al mismo centro en la unidad monomérica y en la cadena principal del polímero.

Se han preparado una serie de homopolímeros derivados de norborneno a partir de monómeros anfifílicos y se comparó su actividad antibacteriana con la de copolímeros similares formados por monómeros segregados, es decir un monómero hidrofílico y otro hidrofóbico. Los resultados mostraron una mejora significativa de la actividad biológica en el primer sistema, lo que indica que el balance hidrofilia/hidrofobia a nivel del monómero es más importante que el balance a nivel global del polímero, resultó

ser eficaz contra *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* (Figura 19) (Ganewatta y Tang, 2015).

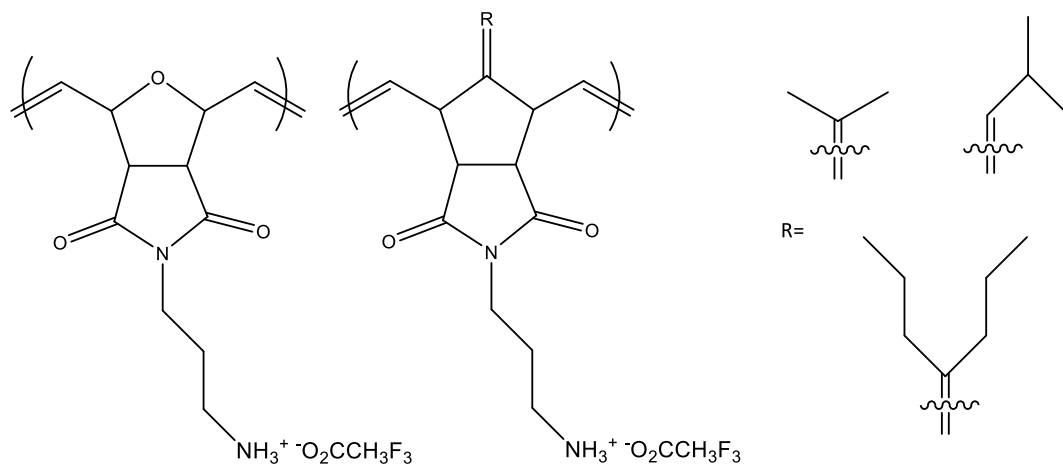


Figura 19. Estructura del polinorborneno antimicrobiano (Ganewatta y Tang, 2015)

En un estudio diferente se prepararon homopolímeros biodegradables de poli(carbonato) en los que el resto hidrofílico y el hidrofóbico estaban unidos al mismo centro en la unidad monomérica. El estudio de su actividad antibacteriana demostró que los polímeros con un grupo butilo unido al amonio cuaternario eran agentes antibacterianos eficaces no hemolíticos. Dicho homopolímero resultó ser eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina (VRE), *Acinetobacter baumannii* y *Cryptococcus neoformans* (Figura 20)

(Ganewatta y Tang, 2015).

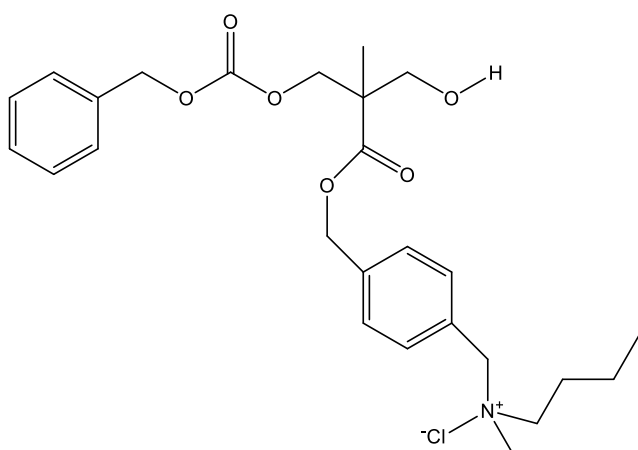


Figura 20. Estructura de homopolímero antimicrobiano policarbonato (Ganewatta y Tang, 2015)

Cabe destacar otro enfoque para controlar el equilibrio anfifílico. Se trata de copolímeros de bloque caracterizados por una fuerte división entre las regiones

hidrófobas y las regiones hidrófilas que componen el esqueleto polimérico. La mayor parte de las investigaciones basadas en copolímeros de bloque están relacionadas con micelas o nanoobjetos antimicrobianos, fibras antimicrobianas o recubrimientos superficiales.

Se ha comparado la actividad antibacteriana de copolímeros anfifílicos de polivinil éter, encontrándose que esta actividad es similar independientemente de que los copolímeros sean en bloque o al azar. Sin embargo, el copolímero al azar mostró actividad hemolítica a concentraciones mucho más bajas que el copolímero en bloque. Como explicación de este comportamiento, propusieron la formación de partículas catiónicas a partir de los copolímeros de bloque que evitan que el núcleo hidrofóbico llegue a la membrana de los glóbulos rojos (Figura 21) (Ganewatta y Tang, 2015).

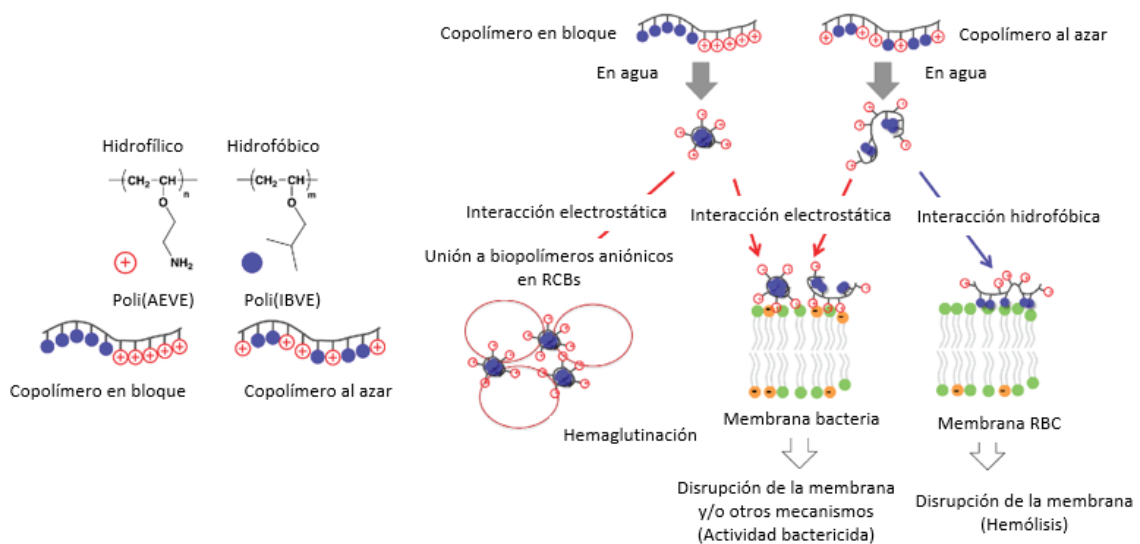


Figura 21. Estructura de polímero de bloque de polivinil éter (Ganewatta y Tang, 2015)

4.1.5 Polímeros antiadhesivos

Un aspecto importante a la hora de buscar materiales con efectos antibacterianos es el uso de polímeros con carácter antiadhesivo, ya que la formación de las biopelículas por la adhesión de bacterias a la superficie del implante es la causa más importante para el desarrollo de una infección. Los polímeros antiadhesivos reducen o evitan la adhesión

bacteriana, generalmente mediante mecanismos de repulsión estérica y de hidratación (Mas-Moruno et al., 2019).

Uno de los polímeros antiadhesivos más frecuentemente utilizados es el polietilenglicol (PEG) que actúa según mecanismos de repulsión estérica, conformando una barrera física que evita la formación de la biopelícula. Sus propiedades repelentes se deben a las cadenas flexibles e hidrófilas que conforman un ambiente de exclusión impidiendo la adsorción de proteínas y la unión celular (Mas-Moruno et al., 2019; Kyziol et al., 2020). Sin embargo, a la vez de inhibir la adhesión bacteriana también interrumpe la unión de las células eucariotas y promueve la degradación oxidativa, lo que obliga a buscar otras alternativas como polímeros zwitteriónicos o polímeros telequélidos. Estos polímeros son biocompatibles al no interferir en la adhesión de las células eucariotas (Kyziol et al., 2020).

Los polímeros zwitteriónicos resultan eficaces a la hora de evitar la adhesión de las bacterias a la superficie del implante, por lo que se consideran una clase de polímeros antimicrobianos. Se caracterizan porque tienen el mismo número de grupos aniónicos y catiónicos en su estructura. Así, se prepararon polímeros pegilados conteniendo aminas terciarias que fueron transformadas en amonio cuaternario por reacción con α -haloácidos (Figura 22). Los resultados mostraron que la actividad antimicrobiana de la estructura se perdía al formar el zwitterion, debido a que este reduce la naturaleza catiónica del polímero; sin embargo, la actividad antiincrustante aumentaba (Ganewatta y Tang, 2015).

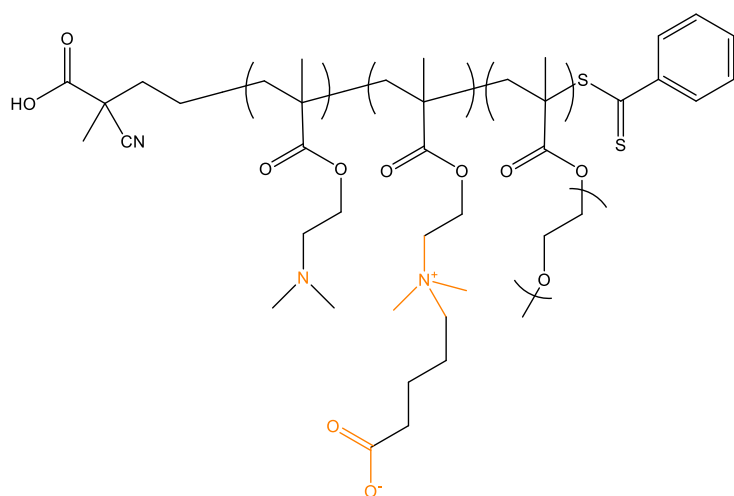


Figura 22. Polímero antimicrobiano zwitteriónico activo frente a *Bacillus subtilis* (Ganewatta y Tang, 2015)

Por otra parte, los polímeros telequéricos han desarrollado cierto interés en los últimos años debido a la actividad antimicrobiana que demuestran. Estos polímeros contienen grupos terminales reactivos que permiten preparar arquitecturas más avanzadas. Un ejemplo de polímero telequérico es la polioxazolina, útil para la terapia antibacteriana debido a su biocompatibilidad, solubilidad, variabilidad de tamaño, estructura y funcionalidad química. Se ha preparado polioxazolina telequérica conteniendo diversos grupos biocidas en el extremo terminal mientras que en el otro extremo se sitúa el grupo llamado “grupo satélite” (Figura 23). El grupo satélite, a pesar de situarse lejos del agente biocida, influye en la actividad antibacteriana del polímero. Así, los grupos satélites hidrófobos activan al grupo biocida distal, mientras que los grupos hidrófilos no básicos lo desactivan; es decir, la actividad antimicrobiana se puede cambiar modificando los grupos satélite (Ganewatta y Tang, 2015).

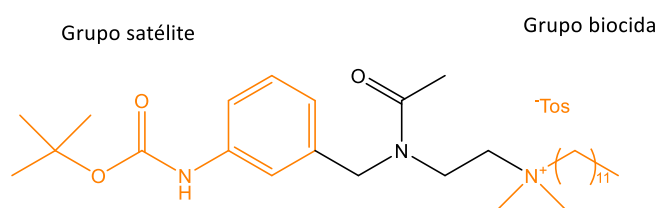


Figura 23. Estructura del polímero telequérico polioxazolina (Ganewatta y Tang, 2015)

Una posible estrategia para solucionar la limitación que presenta el PEG, al inhibir la unión de células eucariotas como se comentó anteriormente, consiste en incorporarle un promotor de la adhesión celular como es el RGD, secuencia formada por arginina-glicina-ácido aspártico presente en las proteínas de matriz extracelular, y así mantener las propiedades de unión de células eucariotas (Buxadera-Palomero et al., 2017; Mas-Moruno et al., 2019). Además, también se pueden añadir agentes bactericidas, que aseguren la muerte de la bacteria en lugar de sólo su no adhesión. Así, es habitual la combinación de PEG y otros polímeros con agentes bactericidas para disfrutar simultáneamente de los dos mecanismos de acción: por un lado, la actividad antiadhesiva y por otro lado la capacidad bactericida. En este sentido, se ha recubierto una superficie de silicio con una superficie polimérica antibacteriana que consistía en una capa inferior antiincrustante de poli(etilenglicol) (PEG) y una capa superior bactericida de un compuesto de amonio cuaternario. La capa de PEG se puede

preparar de manera controlada alcanzando una alta densidad de empaquetamiento, por lo que representa una barrera hidratada muy potente que evita la unión bacteriana en ambientes acuosos (Figura 24 (a)); mientras que la capa de compuesto de amonio cuaternario exhibe un efecto bactericida o bacteriostático directo sobre las bacterias ocasionalmente adheridas, con lo que se logra reducir el riesgo de infección (Figura 24 (b)). Además, este tipo de estructura se obtiene mediante la inmovilización covalente en lugar de la adsorción física, por lo que presenta una estabilidad mecánica elevada y una capacidad antimicrobiana permanente. Por otro lado, la cantidad mínima de compuesto de amonio cuaternario requerida para el efecto antibacteriano puede reducirse sustancialmente en presencia de la capa antiincrustante de PEG. Por lo que este sistema (Figura 24 (c)) presentará una baja toxicidad frente a las células de los mamíferos (Yan et al., 2017; Mas-Moruno et al., 2019).

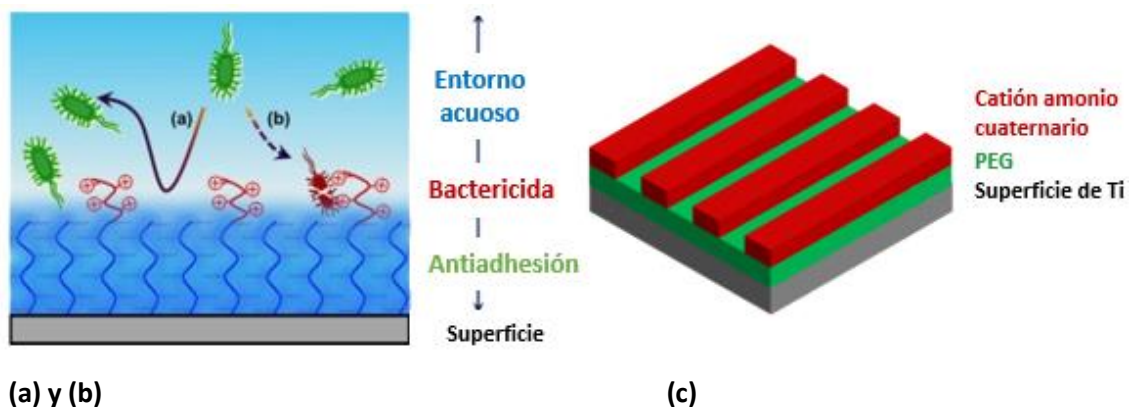


Figura 24. Estructura esquemática de un polímero multifuncional (Yan et al., 2017)

Por otra parte, las superficies con carga positiva favorecen la adhesión de las bacterias al contrario que las superficies neutras o con carga negativa. Por ello, el **ácido hialurónico** también es utilizado por sus propiedades antibacterianas al inhibir la adhesión de las bacterias. Los grupos carboxilo de su estructura generan un medio con pH ácido y cargas negativas desfavorable para la formación de la biopelícula (Zhang et al., 2014). Otro ejemplo puede ser el uso de **ulvano**, un polisacárido extraído de algas verdes compuesto principalmente por ramnosa, ácido glucurónico, idurónico y xilosa. Una manera de emplear este polisacárido no biocida, consiste en inmovilizarlo a través de enlaces covalentes sobre superficies que habían sido funcionalizadas previamente con capas autoensambladas de aminoundeciltrimetoxisilano (AUTMS) como se

muestra en la Figura 25. El resultado de este recubrimiento es la permanencia del efecto antiadhesivo sobre la superficie (Gadenne et al., 2013; Zhang et al., 2014; Kyziol et al. 2020; Peso-Echarri et al., 2012).

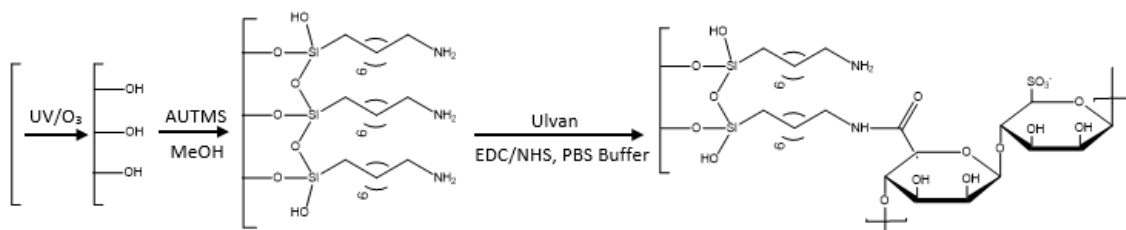


Figura 25. Inmovilización de ulvano en una superficie de titanio (Zhang et al., 2014)

Este enfoque no es solo interesante en caso de infección, sino que también se puede emplear para evitar la acumulación de productos de desecho alrededor de la superficie del implante que pueden convertirse en focos para la formación de biopelículas (Mas-Moruno et al., 2019).

4.2. Liberación de agentes antibacterianos

Otra manera de emplear polímeros para tratar infecciones producidas en implantes consiste en crear un recubrimiento polimérico al que se asocia un biocida encargado de la actividad antibacteriana. En este caso no es el polímero el que ejerce la acción, sino que este actúa como transportador del agente antimicrobiano. Sin embargo, la actividad del agente biocida puede verse reforzada por el polímero, que liberará de manera controlada el agente biocida en una región específica donde se esté produciendo la infección (Kyziol et al., 2020).

Una ventaja de estos sistemas de liberación respecto a la administración directa de fármacos consiste en que los recubrimientos poliméricos liberadores de biocidas permiten la administración de dosis más altas del fármaco a nivel local sin riesgo de complicaciones hepáticas o renales (Vasilev et al., 2009). El polímero puede liberar al agente por difusión del compuesto de bajo peso molecular o por degradación de la matriz y posterior liberación del agente en el caso de estar unido a una matriz polimérica (Vasilev et al., 2009).

En este tipo de arquitectura es importante conocer en profundidad la cinética de liberación del agente biocida. Una cinética de liberación rápida permite alcanzar las dosis necesarias para destruir a la bacteria en un corto plazo de tiempo. Sin embargo, la liberación lenta del biocida puede provocar la formación de la biopelícula por parte de las bacterias como mecanismo de defensa. Por tanto, es importante que el agente actúe antes de que las bacterias comiencen a adherirse a la superficie, ya que, si no fuera así, se podrían necesitar hasta 1000 veces la dosis del biocida para destruir dicha biopelícula. Un recubrimiento ideal para un implante debe asegurar la liberación inicial del agente en las primeras 6 horas tras la intervención quirúrgica, de manera que conforme la profilaxis de nuestro organismo cuando el sistema inmune está debilitado (Vasilev et al., 2009).

4.2.1 Antibióticos

Existe un gran interés por la incorporación de antibióticos en estructuras poliméricas biocompatibles mediante procedimientos físicos o químicos para la prevención de infecciones asociadas a implantes (Hickok y Shapiro, 2012).

Sin embargo, los sistemas de liberación controlada obtenidos mediante interacciones físicas, a pesar de erradicar la infección, presentan una serie de desventajas ya que sólo se consigue una alta concentración de antibiótico en el lugar del implante al inicio y durante un corto periodo de tiempo. Así, la etapa inicial del proceso se caracteriza por poseer una velocidad de liberación alta debido a la difusión directa del antibiótico, lo que dificulta la infección tras la cirugía de implantación y evita la propagación de las bacterias desde la superficie hacia los tejidos circundantes. Sin embargo, puede causar toxicidad en el tejido comprometiendo el crecimiento óseo, el sistema inmunológico y la osteointegración del implante. Posteriormente la velocidad de liberación de fármaco es mucho menor al disminuir su concentración. La liberación del antibiótico en concentraciones subterapéuticas puede provocar que se desarrollen resistencias bacterianas (Hickok y Shapiro, 2012). La velocidad de liberación depende de las propiedades inherentes tanto de la base polimérica como del fármaco. Por ejemplo, la liberación de los antibióticos vancomicina y cefuroxima proyectados sobre una

superficie de un implante de titanio y posteriormente recubierto de capas del polímero ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), depende de la concentración de cada antibiótico, del número de capas de PLGA utilizadas y de las propiedades de ambos compuestos. La cantidad total liberada de vancomicina es mucho mayor que la cantidad total liberada de cefuroxima; esto podría explicarse debido a la hidrofilia de la vancomicina, la hidrofobia del PLGA y el tampón fosfato salino del medio en el que se disuelven mejor compuestos hidrofílicos (Yeh et al., 2013).

Otro polímero destacable es el polipirrol, que es un polímero conductor intrínseco que permite administrar fármacos de manera controlada. Su capacidad conductora le permite liberar el medicamento bajo demanda tras estimulación eléctrica (Zhang et al., 2014). Según el estudio realizado por Shah y colaboradores, la aplicación de voltajes en recubrimientos a base de polipirrol cargados con fármacos (antiinflamatorios o antibióticos) resultó en una mejora en la liberación de un 10 a un 30% respecto a una liberación pasiva de muestras no estimuladas, demostrándose que este material es potencialmente útil para su aplicación en la superficie de dispositivos médicos (Shah et al., 2018).

Se han desarrollado sistemas que también permiten la unión covalente del antibiótico al polímero con el fin de que la liberación sea más progresiva. Este procedimiento permite mantener protegida la superficie durante toda la vida útil del implante, en el mejor de los casos, y se suele emplear en aquellos implantes donde la reinfección se considera probable. Además, al conseguirse una liberación del antibiótico de manera más mantenida en concentración y tiempo la toxicidad se reduce, y disminuye la probabilidad de resistencias bacterianas (Hickok y Shapiro, 2012).

Los dendrímeros también se han empleado como vehículo para la administración de fármacos; siendo habitual el uso del dendrímero PAMAM para la administración de diversos fármacos contra el cáncer como metotrexato, doxorubicina, paclitaxel o cisplatino (Li et al., 2018). El interés por los dendrímeros se ha incrementado con el paso de los años debido a su capacidad de liberación de agentes biocidas, ya que se cree que un control más preciso en este procedimiento de liberación facilita el resto de los procesos de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad del agente liberado (Labieniec-Watala y Watala, 2015). Se trata de una alternativa a los vehículos

poliméricos lineales que permite mejorar la solubilidad acuosa del fármaco (por ejemplo, de quinolonas), aumentar su vida media, facilitar la focalización del fármaco al sitio donde debe actuar y cruzar las membranas biológicas más fácilmente; en definitiva, aumentar la biodisponibilidad del fármaco en nuestro organismo (García-Gallego et al., 2017). Por ejemplo, la conjugación del dendrímero PAMAM con antibióticos como vancomicina o eritromicina, resultó en la obtención de actividad antibacteriana frente al patógeno *S. aureus* a través de la liberación activada por la temperatura (unión física) o a través de la hidrólisis del enlace éster (unión covalente), respectivamente (Kamaruzzaman et al., 2019).

Así mismo, se puede unir directamente el antibiótico a la superficie del implante. Por ejemplo, se han empleado varillas de titanio funcionalizadas con vancomicina en un modelo de roedores con infección ósea. Se midió el número de bacterias adheridas a la superficie para evaluar la capacidad de prevención de la infección. Encontrándose que los implantes modificados con vancomicina presentaban una inhibición en la adhesión y en la proliferación bacteriana superior a las varillas control de titanio, además de disminuir los efectos adversos relacionados con la infección periprotésica (Antoci JrV. et al., 2007; Hickok y Shapiro, 2012).

4.2.2 Nanopartículas

Se han desarrollado nanopartículas poliméricas funcionalizadas con la actividad antibacteriana necesaria para implantes (Zhang et al., 2014). Las nanopartículas son grupos de átomos en el rango de tamaño de 1 a 100 nm (Rai et al., 2009). Es frecuente encontrar estructuras que contienen plata en su formulación, puesto que posee una actividad antimicrobiana de amplio espectro. Es activa frente a *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *A. niger*, que son algunos de los patógenos ESKAPE (Kamaruzzaman et al., 2019). La plata como metal es inerte, pero cuando reacciona con la humedad de la piel o los líquidos de las heridas se ioniza. La plata ionizada se caracteriza por ser muy reactiva; tiene la capacidad de distorsionar la membrana de las bacterias y producir su muerte (Rai et al., 2009). Es habitual el uso de nanopartículas de plata, aunque se desconoce su mecanismo de acción (Figura 26) (Durán et al., 2016).

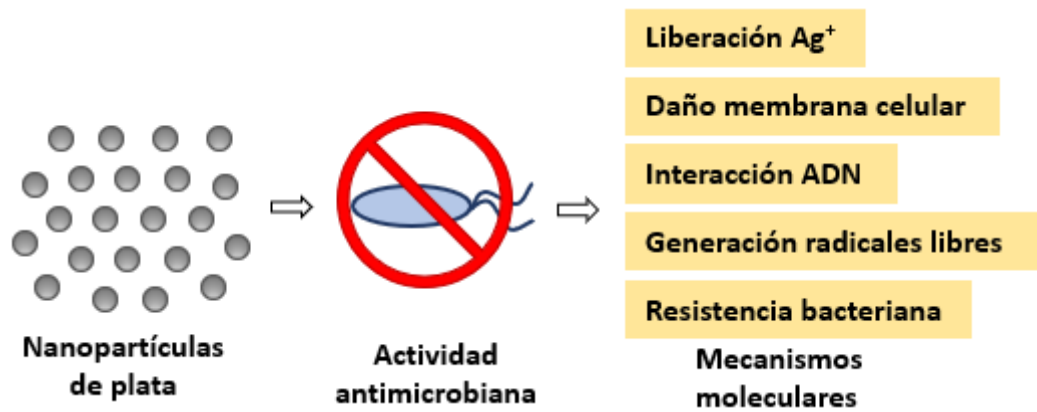


Figura 26. Mecanismos de acción de las nanopartículas de plata (Durán et al., 2016)

Las nanopartículas de plata se han utilizado en diversas aplicaciones biomédicas que van desde la incorporación en sistemas poliméricos en multicapa, a nanotubos y nanofibras poliméricas, pasando por su incorporación en geles poliméricos. Así, por ejemplo, se han preparado unas nanofibras basadas en polímeros catiónicos conteniendo nanopartículas de plata atrapadas en el interior de la matriz polimérica. Se empleó poli[2-(*terc*-butilaminoetil)metacrilato] (PTBAM) que es un polímero catiónico que reforzará el efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata. Efectivamente, se demostró que este sistema ofrecía un excelente rendimiento antimicrobiano contra *E. coli* y *S. aureus*. También se comprobó que estas nanofibras presentaban un carácter bactericida mayor que las análogas de poli(metacrilato de metilo)-nanopartícula de plata, atribuyéndose dicho efecto al PTBAM (polímero catiónico) (Kamaruzzaman et al., 2019; Song et al., 2012).

4.2.3 Óxido nítrico

Un recubrimiento polimérico en el que se introduce óxido nítrico como agente biocida es una solución útil para evitar la formación de biopelículas en dispositivos médicos (Kyziol et al., 2020). El óxido nítrico (NO) es un agente antiplaquetario y antimicrobiano endógeno puesto que los macrófagos estimulados por las citocinas inflamatorias producen NO. La liberación exógena de NO de distintas matrices poliméricas reduce la trombosis y la infección de/en implantes (Brisbois et al., 2016).

La actividad antibacteriana de este recubrimiento se ha demostrado con NO en una matriz formada por poli(etileno tereftalato) (PET) y elastómero de silicona (SE) fabricado utilizando precursores de aminosilano. Como resultado de este estudio se obtuvo una reducción significativa en la adhesión de *Pseudomonas aeruginosa*, demostrando así el potencial antibacteriano del NO y la utilidad de esta técnica de recubrimiento para prevenir la formación de biopelículas en implantes (Fleming et al., 2017). Los polímeros que incorporan óxido nítrico no solo son eficaces contra la adhesión bacteriana, sino que también mejoran la biocompatibilidad de los dispositivos médicos que entran en contacto con el organismo. Los polímeros que liberan NO en una superficie aportan resistencia trombótica y reducen la hiperplasia neointimal causada por el daño de los implantes en los vasos sanguíneos. Se mejora así la seguridad y el rendimiento de los dispositivos biomédicos utilizando recubrimientos fabricados con estos materiales (Frost et al., 2005).

4.2.4 Clorhexidina y Triclosán

Los catéteres de silicona impregnados con los antibacterianos clorhexidina y triclosán muestran los mejores resultados al retrasar (hasta 31 días) la aparición de infecciones bacterianas en el tracto urinario (Vasilev et al., 2009). Polímeros antiadhesivos como el poliacrilato de bencilo (PBA), cuya estructura se muestra en la Figura 27, conteniendo clorhexidina han aumentado su eficacia antibacteriana (Zhang et al., 2014).

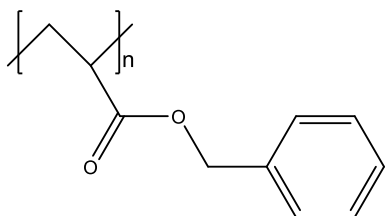


Figura 27. Estructura de PBA (Oberti et al., 2008)

5. Conclusiones

Durante el proceso de implante se producen frecuentemente infecciones bacterianas que vienen habitualmente agravadas por ofrecer resistencia a los antibióticos clásicos.

Las superficies antibacterianas son una de las soluciones más prometedoras para la prevención temprana de infecciones asociadas a los biomateriales implantados. En este sentido, los polímeros antibacterianos y los sistemas basados en ellos han adquirido una enorme importancia ya que se dirigen directamente a las células microbianas responsables de la infección.

El recubrimiento de implantes empleando polímeros de carácter antibacteriano, así como la unión de agentes bactericidas a polímeros biocompatibles o de carácter antiadhesivo se han convertido en las estrategias principales para evitar la formación de biopelículas bacterianas y mejorar la osteointegración del dispositivo médico.

El empleo de estos polímeros como sistemas antibacterianos evita el uso o reduce de manera significativa el empleo de antibióticos, y como consecuencia, la aparición de resistencias.

La mayoría de los estudios actuales se han basado en probar la actividad de los polímeros con bacterias sensibles *in vitro*, por lo que las investigaciones futuras deberán ensayar con cepas resistentes a los antibióticos clásicos para comprobar su eficacia *in vivo*.

El objetivo final es que todos estos enfoques se puedan adaptar para diseñar dispositivos médicos funcionales que aporten beneficios a pacientes implantados y que ayuden a derrotar o al menos controlar la amenaza que representan los microorganismos resistentes en todo el mundo.

6. Bibliografía

- Antoci JrV, Adams CS, Hickok NJ, Shapiro IM, Parvizi J. Vancomycin Bound to Ti Rods Reduces Periprosthetic Infection. Clin Orthop Relat Res. 2007; 461: 88-95.

- Atefyekta S. Antibacterial Surfaces for Biomedical Applications. Tesis Doctoral Suecia: 2020.
- Basu B, Nath S. Fundamentals of Biomaterials and Biocompatibility. En: Basu B, Katti D. S., Kumar A, editores. Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications. 1ª ed. New Jersey: John Wiley; 2009. p. 1-18.
- Brisbois EJ, Kim M, Wang X, Mohammed A, Major TC, Wu J, Brownstein J, Xi C, Handa H, Bartlett RH, Meyerhoff ME. Improved Hemocompatibility of Multilumen Catheters via Nitric Oxide (NO) Release from S-Nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) Composite Filled Lumen. ACS Appl Mater Interfaces. 2016; 8(43): 29270-29279.
- Buxadera-Palomero J, Calvo C, Torrent-Camarero S, Gil FJ, Mas-Moruno C, Canal C, Rodríguez D. Biofunctional polyethylene glycol coatings on titanium: An in vitro-based comparison of functionalization methods. Colloids Surf B Biointerfaces. 2017; 152: 367–375.
- Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol. 1999; 37(6) 1771–1776.
- Chindera K, Mahato M, Kumar Sharma A, Horsley H, Kloc-Muniak K, Kamaruzzaman NF, Kumar S, McFarlane A, Stach J, Bentin T, Good L. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. Sci Rep. 2016; 6. DOI: 10.1038/srep23121.
- Clifford A, Lee BEJ, Grandfield K, Zhitomirsky I. Biomimetic modification of poly-L-lysine and electrodeposition of nanocomposite coatings for orthopaedic applications. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019; 176: 115-121.
- Durán N, Durán M, Bispo de Jesus M, Seabra AB, Fávaro WJ, Nakazato G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. Nanomedicine. 2016; 12(3): 789-799.

- Engler AC, Tan JPK, Ong ZY, Coady DJ, Ng VWL, Yang YY, Hedrick JL. Antimicrobial polycarbonates: investigating the impact of balancing charge and hydrophobicity using a same-centered polymer approach. *Biomacromolecules*. 2013; 14(12): 4331–4339.
- Fleming G, Aveyard J, Fothergill JL, McBride F, Raval R, D'Sa RA. Nitric Oxide Releasing Polymeric Coatings for the Prevention of Biofilm Formation. *Polymers*. 2017; 9(11): 601.
- Franco Arenaz M. Epidemiología de la infección de prótesis articular en España en la última década. Análisis de la evolución de la etiología en el tiempo. Tesis Doctoral. Barcelona: 2017.
- Frost MC, Reynolds MM, Meyerhoff ME. Polymers incorporating nitric oxide releasing/generating substances for improved biocompatibility of blood-contacting medical devices. *Biomaterials*. 2005; 26(14): 1685–1693.
- Gadenne V, Lebrun L, Jouenne T, Thebault P. Antiadhesive activity of ulvan polysaccharides covalently immobilized onto titanium surface. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; 112: 229–236.
- Ganewatta MS, Tang C. Controlling macromolecular structures towards effective antimicrobial polymers. *Polymer*. 2015; 63: A1-A29.
- García-Gallego S, Franci G, Falanga A, Gómez R, Folliero V, Galdiero S, De la Mata FJ, Galdiero M. Function Oriented Molecular Design: Dendrimers as Novel Antimicrobials. *Molecules*. 2017; 22(10). DOI: 10.3390/molecules22101581.
- Hancock RE, Scott MG. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97 (16): 8856–8861.
- Hickok NJ, Shapiro IM. Immobilized antibiotics to prevent orthopaedic implant infections. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (12): 1165-1176.

- Jevprasesphant R, Penny J, Jalal R, Attwood D, McKeown NB, D'Emanuele A. The influence of surface modification on the cytotoxicity of PAMAM dendrimers. *Int J Pharm.* 2003; 252(1-2): 263–266.
- Jing Z, Xiu K, Ren X, Sun Y. Cationic polymeric N-halamines bind onto biofilms and inactivate adherent bacteria. *Colloids and Surf B Biointerfaces.* 2018; 166: 210-217.
- Kamaruzzaman NF, Tan LP, Hamdan RH, Choong SS, Wong WK, Gibson AJ, Chivu A, Pina MF. Antimicrobial Polymers: The Potential Replacement of Existing Antibiotics? *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (11). DOI: 10.3390/ijms20112747.
- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg.* 2007; 89(4): 780-785.
- Kyzioł A, Khanb W, Sebastian V, Kyzioł K. Tackling microbial infections and increasing resistance involving formulations based on antimicrobial polymers. *Chem. Eng. J.* 2020; 385. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123888.
- Labieniec-Watala M, Watala C. PAMAM dendrimers: destined for success or doomed to fail? Plain and modified PAMAM dendrimers in the context of biomedical applications. *J Pharm Sci.* 2015; 104 (1): 2-14.
- Leontiadou H, Mark AE, Marrink SJ. Antimicrobial peptides in action. *J Am Chem Soc.* 2006; 128 (37): 12156-12161.
- Li J, Liang H, Liu J, Wang Z. Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy. *Int J Pharm.* 2018; 546 (1–2): 215-225.
- Liang A, Zhang M, Luo H, Niu L, Feng Y, Li M. Porous Poly (Hexamethylene Biguanide) Hydrochloride Loaded Silk Fibroin Sponges with Antibacterial Function. *Materials.* 2020; 13 (2). DOI: 10.3390/ma13020285.

- Locock KS, Michl TD, Griesser HJ, Haeussler M, Meagher L. Structure–activity relationships of guanylated antimicrobial polymethacrylates. *Pure and Applied Chemistry*. 2014; 86 (8): 1281-1291.
- Mas-Moruno C, Su B, Dalby MJ. Multifunctional Coatings and Nanotopographies: Toward Cell Instructive and Antibacterial Implants. *Adv. Healthcare Mater*. 2019; 8 (1). DOI: 10.1002/adhm.201801103.
- Molina-Manso D, Del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, Esteban J. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41 (6): 521-523.
- Mortazavian H, Foster LL, Bhat R, Patel S, Kuroda K. Decoupling the Functional Roles of Cationic and Hydrophobic Groups in the Antimicrobial and Hemolytic Activities of Methacrylate Random Copolymers. *Biomacromolecules*. 2018; 19 (11): 4370-4378.
- Nandakumar V, Chittaranjan S, Kurian VM, Doble M. Characteristics of bacterial biofilm associated with implant material in clinical practice. *Polym J*. 2013; 45 (2): 137-152.
- Nizet V. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of human bacterial pathogens. *Curr Issues Mol Biol*. 2006; 8 (1): 11–26.
- Oberti TG, Schiavoni MM, Cortizo MS. Structure and properties of poly (benzyl acrylate) synthesized under microwave energy. *Radiat Phys Chem*. 2008; 77 (5): 597-604.
- OECD/EU (2016), Health at a Glance: Europe 2016 – State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264265592-en>.
- Palermo EF, Kuroda K. Chemical Structure of Cationic Groups in Amphiphilic Polymethacrylates Modulates the Antimicrobial and Hemolytic Activities. *Biomacromolecules*. 2009; 10 (6): 1416-1428.

- Peng ZX, Wang L, Du L, Guo SR, Wang XQ, Tang TT. Adjustment of the Antibacterial Activity and Biocompatibility of Hydroxypropyltrimethyl Ammonium Chloride Chitosan by Varying the Degree of Substitution of Quaternary Ammonium. *Carbohydr Polym.* 2010; 81 (2): 275–283.
- Peso-Echarri P, Frontela-Saseta C, González-Bermúdez CA, Ros-Berruezo GF, Martínez-Graciá C. Polisacáridos de algas como ingredientes funcionales en acuicultura marina: alginato, carragenato y ulvano. *Rev biol mar oceanogr* 2012; 47 (3): 373-381.
- Philippon F, O’Hara GE, Champagne J, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, Gadler F, Lashevsky N, Connolly SJ, Liu YY, Healey JS. Rate, Time Course and Predictors of Implantable Cardioverter Defibrillator Infections: An Analysis from the SIMPLE trial. *CJC.* 2020. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.04.008.
- Poortinga AT, Bos R, Norde W, Busscher HJ. Electric double layer interactions in bacterial adhesion to surfaces. *Surf Sci Rep.* 2002; 47 (1): 1-32.
- Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances.* 2009; 27 (1): 76-83.
- Salgado Peralvo AO, Sanz Esporrín J, Mateos Moreno MV, Haidar Wehbe A, Blanco Carrión A, Velasco Ortega E. Profilaxis antibiótica en implantología oral. Revisión crítica de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2019; 41 (2): 80-90.
- Shah SAA, Firlak M, Berrow SR, Halcovitch NR, Baldock SJ, Yousafzai BM, Hathout RM, Hardy JG. Electrochemically Enhanced Drug Delivery Using Polypyrrole Films. *Materials (Basel).* 2018; 11 (7). DOI: 10.3390/ma11071123.
- Song J, Kang H, Lee C, Hwang SH, Jang J. Aqueous synthesis of silver nanoparticle embedded cationic polymer nanofibers and their antibacterial activity. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012; 4 (1): 460-465.

- Vasilev K, Cook J, Griesser HJ. Antibacterial surfaces for biomedical devices. *Expert Rev Med Devices*. 2009; 6 (5): 553–567.
- Xu D, Yang W, Hu Y, Luo Z, Li J, Hou Y, Liu Y, Cai K. Surface Functionalization of Titanium Substrates with Cecropin B to Improve Their Cytocompatibility and Reduce Inflammation Responses. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; 110: 225–235.
- Yan S, Song L, Luan S, Xin Z, Du S, Shi H, Yuan S, Yang Y, Yin J. A hierarchical polymer brush coating with dual-function antibacterial capability. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017; 150: 250–260.
- Yeh ML, Chen KH, Chang NJ, Chen HD, Lai KA. Pronged Antibiotic Release by PLGA Encapsulation on Titanium Alloy. *J Med Biol Eng*. 2013; 33: 17–22.
- Young RJ, Lovell PA. *Introduction to polymers*. 3rd ed. Florida: CRC Press; 2011.
- Zhang L, Ning C, Zhou T, Liu X, Yeung KWK, Zhang T, Xu Z, Wang X, Wu S, Chu PK. Polymeric Nanoarchitectures on Ti-Based Implants for Antibacterial Applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014; 6 (20): 17323–17345.

