



B IOMATERIAIS APLICADOS AO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
TERAPÊUTICOS AVANÇADOS

B IOMATERIALES APLICADOS
AL DISEÑO DE SISTEMAS
TERAPÉUTICOS AVANZADOS

Hermínio C. de Sousa
Mara E. M. Braga
Alejandro Sosnik
(editores)

CAPÍTULO 12. RADIACIÓN GAMMA PARA EL DISEÑO DE SISTEMAS INTELIGENTES EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS E INGENIERÍA DE TEJIDOS

Franklin Muñoz-Muñoz, Angel Contreras-García, Guillermina Burillo, Emilio Bucio

*Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México,
Km. 107 Carretera Tijuana-Ensenada, Baja California, México.*

*Laboratorio de Investigación y Desarrollo, Signa S.A. de C.V. Av. Industrial Automotriz
301, Zona Industrial, 50071, Toluca, Estado de México, México.*

*Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica, Instituto de Ciencias Nucleares,
Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria,
04510 México DF, México.*

Resumen:

El presente capítulo describe la síntesis y funcionalización de matrices poliméricas con polímeros inteligentes o estímulo-sensibles mediante radiación gamma. Estos sistemas inteligentes fueron revisados desde su preparación, propiedades y aplicaciones potenciales. La preparación de estos materiales como sistemas de administración de fármacos proporcionan características específicas para el diseño de nuevos polímeros con gran potencial en aplicaciones de biotecnología. En especial, el uso de la radiación gamma para la síntesis de copolímeros de injerto y modificación de hidrogeles utilizando monómeros sensibles a pH y temperatura, se discute en este capítulo. Los efectos de la dosis absorbida, la concentración de monómero y el tiempo de reacción con respecto al porcentaje de injerto, también son mencionados. La poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) y el poli(ácido acrílico) (PAAc)

son algunos de los polímeros estímulo-sensibles más populares que se han injertado en diferentes matrices poliméricas. PNIPAAm es termosensible con una transición de fase (LCST) de aproximadamente 32 °C, en medios acuosos. Por otro lado, PAAc es un polímero sensible al pH que tiene una capacidad de incluirse en reacciones químicas para producir nuevos grupos funcionales. Como ejemplo, una combinación de estos productos puede desempeñar un papel importante como productos sanitarios o sistemas locales de liberación controlada de fármacos, con fines curativos o profilácticos. Actualmente se están llevando a cabo numerosas investigaciones con la finalidad de diseñar dispositivos biomédicos que mejoren las características de biocompatibilidad y desempeño terapéutico.

Palabras clave: Rayos-gamma; polímeros inteligentes; liberación de fármacos; dispositivos médicos; IPNs; hidrogeles.

Abstract:

This chapter discusses the synthesis and functionalization of polymeric matrices with smart or stimuli-sensitive polymers by gamma-rays. These smart components were reviewed from their preparation, properties and potential applications. The performance of these materials as drug delivery systems provide specific characteristics for the design of novel polymers with enormous chances in biotechnology applications. Specifically, the use of gamma radiation for the synthesis of graft copolymers and modification of hydrogels using pH and thermo sensitive monomers, are discussed in this chapter. The effects of the absorbed dose, monomer concentration and reaction time on the amount of graft, are also mentioned. Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) and poly(acrylic acid) (PAAc) are some of the most popular stimuli-sensitive polymers that have been grafted onto different polymeric matrices. PNIPAAm is thermo-sensitive material which undergoes a phase transition (LCST) of about 32 °C, in aqueous media. On the other hand, PAAc is pH sensitive polymer which has a capability to undergo further chemical reaction to produce new

functional groups. As an example, a combination of these products can play an important role as medical device or delivery systems for the local release of drugs for curative or prophylactic purposes. Currently, intense research is being carried out to design medical devices with improved features regarding biocompatibility and therapeutic performance.

Keywords: Gamma-rays; smart polymers; drug delivery; medical devices; IPNs; hydrogels.

12.1. Introducción

La definición de sistemas inteligentes abarca, entre una creciente diversidad de materiales, a aquellos sistemas poliméricos que presentan cambios significativos en sus propiedades físicas o químicas en respuesta a pequeñas variaciones sobre las condiciones del medio que los rodea. Este estímulo se puede atribuir a la acción de diferentes agentes externos, tales como temperatura, pH, concentración de iones específicos, solventes, campo eléctrico o magnético, estrés mecánico, sustratos enzimáticos o agentes bioquímicos; mientras que su magnitud o características, pueden variar considerablemente de un sistema a otro, dependiendo de la estructura, estado, forma, conformación o composición del polímero. Es así como en las últimas décadas, la investigación y desarrollo en el campo de los polímeros inteligentes, también llamados “estímulo-sensibles”- se ha destacado por sus contribuciones y avances en la producción de múltiples sistemas con la capacidad de adaptarse a las aplicaciones deseadas. Materiales en estado sólido, en solución, en forma de geles, micelas o suspensiones, polímeros con diferentes arquitecturas moleculares (lineales, ramificados, reticulados, en forma de copolímeros injertados, redes poliméricas interpenetrantes [IPNs, por sus siglas en inglés: “*Interpenetrating Polymer Networks*”]), sistemas poliméricos sintetizados en forma de capas superficiales, sistemas con inclusión de componentes receptores para la interacción con moléculas específicas o la incorporación de grupos que promueven la biodegradación; son algunos de los innumerables aportes con los que la ciencia de los polímeros inteligentes ha contribuido en los últimos años. No obstante, las cualidades y características de una gran parte de los polímeros inteligentes producidos hasta el momento, sumado a la biocompatibilidad, naturaleza inerte, propiedades mecánicas, resistencia química y térmica, han posicionado a esta clase de materiales en un lugar privilegiado, principalmente para el desarrollo de aplicaciones biomédicas, en especial para el campo de los sistemas de liberación controlada de fármacos e ingeniería de tejidos.

Los polímeros usados como biomateriales, que han surgido como resultado del esfuerzo interdisciplinario en campos como la ingeniería,

la química de polímeros, bioquímica, medicina y farmacia, encuentran cada día aplicaciones más sofisticadas y complejas en las áreas de la biotecnología y la biomedicina. Es así como hoy existe una gran necesidad de desarrollar y diseñar polímeros compatibles con sistemas vivos, estas interacciones incluyen la biocompatibilidad con sangre y tejidos, por ejemplo en implantes o materiales suplementarios (injertos vasculares, corazones artificiales, suturas, lentes intraoculares y catéteres). Esta clase de materiales también requieren de ciertos criterios para su uso en aplicaciones médicas, quirúrgicas y farmacéuticas, los cuales toman en cuenta las propiedades mecánicas, compatibilidad, hidrofiliicidad y la respuesta inmune o biológica que pueda presentar el material en su sitio de acción [1]. Por su parte, el uso de implantes y dispositivos biomédicos está estrechamente asociado a la frecuente aparición de infecciones con considerable morbilidad y mortalidad, o al predominio de reacciones adversas en forma de inflamación en el momento de interaccionar con los tejidos circundantes [2-5]. En muchos casos, un material polimérico en contacto con sangre también puede experimentar la adhesión celular, lo que podría conducir al desarrollo de una trombogénesis.

La funcionalización de polímeros se ha destacado como una herramienta útil en la prevención de infecciones sobre dispositivos biomédicos, aquellos que por una inadecuada manipulación o por la propia etiopatología del proceso de uso, son fácilmente colonizados por microorganismos oportunistas presentes en el proceso de inserción. Una vez en contacto con el dispositivo invasivo, la posibilidad de que estos microorganismos (como las bacterias y hongos) se adsorban y proliferen sobre sus paredes y formen "biofilms" es significativa, lo que prácticamente imposibilita su erradicación por los procedimientos terapéuticos convencionales. Por consiguiente, la incorporación de agentes antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios o de agentes de inmunosupresión sobre la superficie del dispositivo a implantar, es un camino efectivo para tratamientos profilácticos o para la prevención de respuestas inmune e inflamatorias, evitando simultáneamente, el predominio de efectos colaterales provenientes del empleo de altas o inadecuadas dosis con los sistemas convencionales de liberación de fármacos [6-11].

En general, la modificación de un polímero puede ser localizada en su superficie o distribuida en toda su masa, puede ser lograda aplicando diferentes métodos físico-químicos, y requiere el uso de monómeros u otros polímeros que se caracterizan por poseer ciertos grupos funcionales a lo largo de su estructura. Estos compuestos tienen la capacidad de conferir un comportamiento inteligente al sustrato, tales como grupos amidas, aminas, ácidos carboxílicos o epóxidos, entre otros [12-15]. Es aquí donde se resalta la participación de la energía ionizante, como la radiación gamma (γ) y los electrones acelerados, para promover la activación de polímeros, de tal forma que los monómeros o moléculas específicas puedan ser unidos covalentemente sobre la estructura polimérica, por medio de una reacción química para formar un copolímero de injerto. El grado o nivel de modificación, como son la proporción de material injertado o la variación en sus propiedades mecánicas, pueden ser fácilmente controladas por variación de la exposición a la radiación (dosis de exposición e intensidad de radiación) y demás condiciones de reacción implícitas (concentración de monómeros, atmósfera inerte, temperatura y tiempo de reacción). El estudio y control de la radiación ionizante, en especial de la radiación γ , ha sido de interés creciente durante las últimas décadas, hasta el punto en que su uso en la síntesis o la transformación de materiales para lograr la funcionalidad deseada o requerida en aplicaciones especializadas, es cada vez más frecuente.

Las reacciones de polimerización y formación de copolímeros de injerto, estimuladas por radiación γ , es un proceso conocido desde la década de los 60, que actualmente tiene una gran importancia y preferencia por no requerir el uso de iniciadores químicos, por la pureza con la que se obtienen los productos finales y por ser aplicables a la mayoría de combinaciones o forma de polímeros o monómeros, tales como fibras o películas, monómeros en fase líquida, vapor o solución [16-17]. Además, la síntesis de copolímeros de injerto usando radiación γ se puede llevar a cabo por diferentes métodos: pre-irradiación e irradiación directa. El método de injerto por irradiación directa tiene ventajas asociadas cuando se usan rayos γ al ser comparados con los electrones acelerados, ya que estos últimos, ofrecen un menor grado de penetración sobre los mate-

riales a modificar, lo que limita a la funcionalización del sustrato en su superficie y no facilita su modificación en su masa [18]. Por su parte, entre las cualidades a resaltar sobre los copolímeros de injerto, figuran la conservación o la mejora de propiedades mecánicas del sustrato y la incorporación de componentes sensibles a estímulos (inteligentes) con respuesta inmediata en su cambio de espesor, cargas en la superficie, humectabilidad o capacidad de hinchamiento [19]. Estas propiedades son de especial interés en aplicaciones biomédicas relacionadas con sistemas implantables de liberación controlada de fármacos con capacidad de liberar el principio activo en dependencia de las condiciones del medio, de manera dirigida hacia sitios específicos del organismo. Generalmente, los sistemas de liberación controlada presentan importantes ventajas como son: el incremento en la eficiencia de los tratamientos, reducción de dosis administrada, probabilidad de combinar tratamientos y la reducción de efectos secundarios.

En los últimos años, el Laboratorio de Química de Radiaciones en Macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), ha participado en proyectos multidisciplinarios relacionados directamente con la modificación, por medio de radiación ionizante, de sustratos poliméricos que presentan un uso restringido en aplicaciones como dispositivos biomédicos implantables. Estas limitaciones surgen debido a que por sus características físico-químicas, estos materiales provocan reacciones adversas e indeseadas al interactuar con sangre o tejidos, o se tornan vulnerables a la colonización con microorganismos patógenos, ampliando así, los factores de riesgo y peligro para el paciente. De igual forma, matrices poliméricas usadas convencionalmente en el área biomédica y que presentan características que los hacen inadecuados para la interacción con biomoléculas y/o productos farmacéuticos, han sido funcionalizados por medio de radiación y para aumentar su biocompatibilidad, reducir su citotoxicidad y, además de favorecer la interacción del componente bioactivo-polímero, presentando un comportamiento inteligente que intervenga en el funcionamiento del material a diferentes condiciones fisiológicas de temperatura y pH.

12.2. Polímeros en aplicaciones biomédicas

Actualmente se puede encontrar un gran número de estructuras que componen el vasto mundo de los polímeros y copolímeros. Los polímeros se pueden representar de manera lineal, ramificada, en forma de peine, estrella, como micelas, macrociclos o estructuras reticuladas. Por su parte, los copolímeros se pueden distribuir en orden aleatorio, alternante, en bloques o en forma de injerto (ver Figura 12.1). El orden de la unidad repetitiva en un copolímero interviene directamente sobre sus propiedades.

En el ámbito de la tecnología farmacéutica, los polímeros clásicos encontraron interesantes aplicaciones como componentes de diversos dispositivos biomédicos comerciales, pero con el constante desarrollo de nuevas técnicas de síntesis de polímeros y su funcionalización, son cada vez más los polímeros diseñados y desarrollados principalmente como componentes de sistemas de liberación controlada de fármaco e ingeniería de tejidos. No obstante, la modificación química de polímeros por medio de radiación y para crear nuevos materiales y aplicaciones, representan una alternativa efectiva para reintegrar a aquellos polímeros, como el polipropileno (PP), a aplicaciones biomédicas en las que sus usos están siendo limitados debido a los problemas asociados con biocompatibilidad, toxicidad o colonización bacteriana.

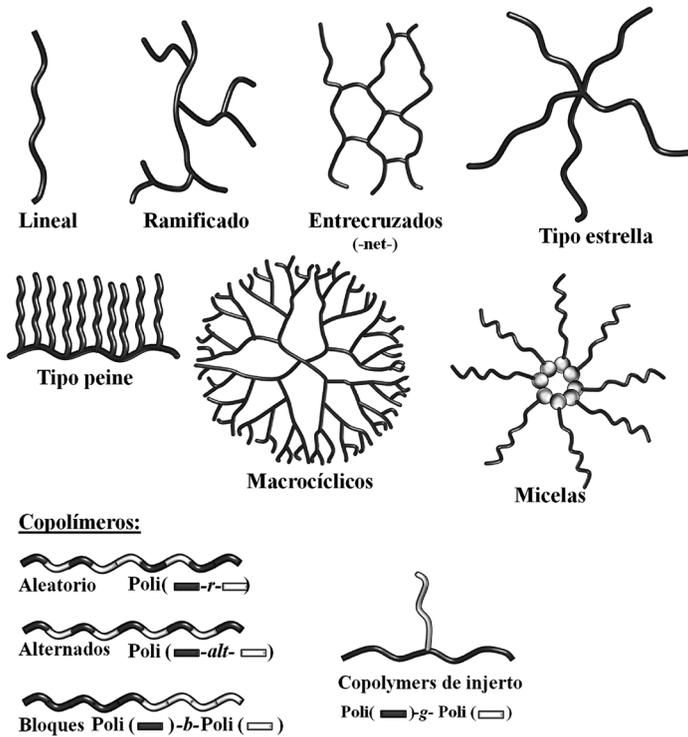


Figura 12.1. Diferentes morfologías de polímeros sensibles a estímulos y tipos de copolímeros.

12.3. Polímeros inteligentes

La principal característica de este tipo de polímeros es su habilidad para responder a pequeños cambios en las condiciones del medio que lo rodea. Estos materiales pueden experimentar una transición de fase (TF) manifestada con cambios macroscópicos y reversibles en su estructura cuando son alteradas variables del medio como la temperatura, pH, la fuerza iónica, presencia de ciertos metabolitos químicos, adición de polímeros con cargas opuestas, formación de complejos policación-polianión, incidencia de campos magnéticos y eléctricos, luz u otro tipo de radiación electromagnética y composición química del disolvente, entre otros (ver Figura 12.2) [20-26]. Generalmente, las repuestas son mostradas como

cambios reversibles en uno o más de los siguientes aspectos del material: volumen, forma, características de la superficie, solubilidad, transición sol-gel y otros que también se evidencian visualmente.

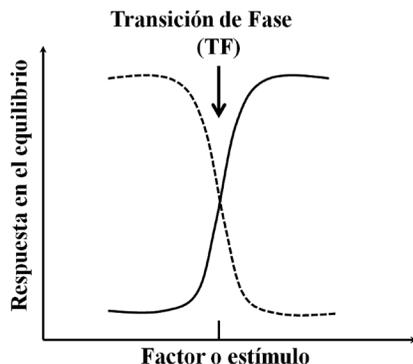


Figura 12.2. Respuestas de un polímero inteligente a un estímulo en el medio. La línea sólida y la punteada representan una respuesta positiva y negativa, respectivamente.

Concretamente, un estímulo físico aplicado al material afecta sus niveles de energía y altera las interacciones moleculares al atravesar ciertos puntos críticos [27]. Cuando el medio es acuoso, los cambios en la microestructura son producto del paso de un estado hidrofílico a uno hidrofóbico. Por consiguiente, es necesario que la estructura molecular del polímero presente una proporción adecuada de hidrofobicidad e hidrofiliidad para que la TF se produzca en medios acuosos [28]. La Figura 12.3 muestra esquemáticamente los dos posibles estados de estos polímeros cuando la TF se presenta, el estado colapsado y el hinchado, los cuales dependen de las condiciones del medio.

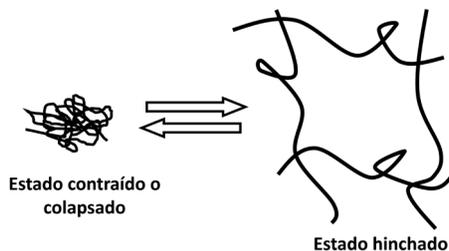


Figura 12.3. Representación esquemática de un polímero reticulado en su estado contraído e hinchado

El estudio de este fenómeno se inició por la predicción teórica de Dusek y Patterson en 1968 [29]. Sin embargo, la TF en volumen fue experimentalmente demostrada por Tanaka en 1978 con geles de poliácridamida (PAm) parcialmente ionizados en una mezcla de acetona/agua [30]. Concretamente, esta transición resulta del balance competitivo entre las fuerzas repulsivas y atractivas del sistema. Existen cinco tipos de interacciones a nivel molecular responsables del comportamiento fisicoquímico de sistemas poliméricos: fuerzas de tipo Van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas e interacciones originadas por fenómenos de transferencia de carga. En la Figura 12.4 se representan los cuatro tipos de interacciones más importantes que determinan el comportamiento de fases a nivel molecular, ya sea en un medio homogéneo o heterogéneo, y son las que determinan la aparición de puntos críticos en variables como temperatura y pH.

El interés sobre los polímeros inteligentes se centra en su capacidad para ser aplicados en un sin número de funciones biomédicas especializadas, entre ellas se destaca la liberación de fármacos, la construcción de membranas de bioseparación, diseño de implantes, ingeniería de tejidos, entre otras. Algunos sistemas han sido desarrollados combinando dos o más mecanismos sensibles en un mismo polímero, como es el caso de los polímeros duales con respuesta simultánea al pH y temperatura. Recientemente, se adelantan investigaciones para el diseño de polímeros inteligentes con respuesta a estímulos bioquímicos como a antígenos, enzimas y agentes bioquímicos.

En casos específicos, la sensibilidad al pH y temperatura en un polímero son aprovechadas para la liberación controlada de fármacos en tejidos tumorales, puesto que éstos presentan un ambiente ácido debido al ácido láctico producido por hipoxia y por organelos intracelulares ácidos [31]. Además, el mecanismo de liberación desde el polímero debe facilitarse a los rangos de la temperatura corporal. Teniendo en cuenta estos factores, es como varios polímeros inteligentes han sido diseñados para liberar fármacos anti cancerígenos en los sitios tumorales, específicamente bajo las condiciones ácidas en las que prevalecen y a temperaturas por encima del nivel normal.

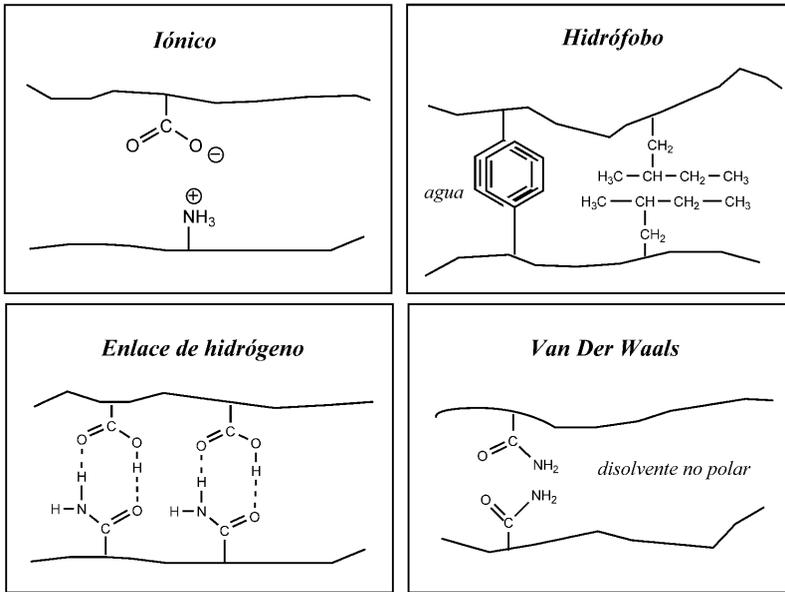


Figura 12.4. Representación de las cuatro interacciones moleculares fundamentales entre las cadenas de polímeros.

Dependiendo de su forma física, los polímeros inteligentes pueden ser clasificados en tres clases (Figura 12.5):

- Polímeros con cadenas lineales libres en solución. En estos las cadenas experimentan un colapso reversible al ser aplicado un estímulo externo.
- Geles reticulados covalentemente o geles físicos. El hinchamiento o colapso reversible de las redes poliméricas se desencadena por cambios en el medio que los rodea.
- Cadenas injertadas sobre superficies. Estos polímeros presentan hinchamientos o colapsos reversibles pasando por estados hidrofílicos o hidrofóbicos, según sea su caso, cuando una condición del medio es modificada.

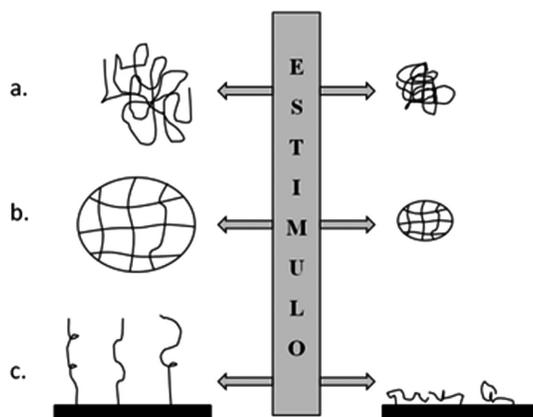


Figura 12.5. Clasificación de los polímeros inteligentes dependiendo de su estructura.

12.3.1. Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales, compuestas de polímeros hidrofílicos, con la capacidad de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos, sin disolverse bajo condiciones fisiológicas [32-34]. Son considerados como los primeros biomateriales diseñados para uso en el cuerpo humano. La clasificación de hidrogeles físicos e hidrogeles químicos depende de la naturaleza de las uniones involucradas en la conformación de la estructura entrecruzada. Por ejemplo, en los hidrogeles físicos la reticulación entre las cadenas del polímero se constituye por uniones débiles que pueden ser originadas por las interacciones entre los grupos funcionales específicos que conforman la molécula, tales como uniones de tipo Van der Waals o de enlaces de hidrógeno. Por otro lado, los hidrogeles químicos son aquellos en los que la red se encuentra formada a través de enlaces covalentes, por lo que su ruptura implicarían la degradación del material. En materia de hinchamiento una notable diferencia entre los hidrogeles químicos y los hidrogeles físicos reside en que, para los primeros, su estructura

entrecruzada químicamente es insoluble en el medio de hinchamiento, mientras que en los segundos, la disolución del polímero es inminente al encontrarse que la entrada del líquido puede separar las cadenas debido a que las fuerzas que las sujetan son sólo de origen físico. No obstante, en cadenas poliméricas entrecruzadas químicamente la entrada del líquido alcanza un límite o grado máximo de hinchamiento, ya que la estructura covalente no puede deformarse indefinidamente. Por el contrario, el hinchamiento de un polímero no entrecruzado (sin entrecruzamiento químico) carece de límite, puesto que la incorporación progresiva del líquido puede conducir a la disolución del polímero y pérdida en la conservación de la forma [35]. No necesariamente todas las redes poliméricas capaces de absorber disolvente e hincharse en dicho medio adquieren la apariencia de un hidrogel y deben denominarse como tal. Un hidrogel puede estar constituido por IPNs, mientras que una IPN no necesariamente conduce a la formación de un gel o hidrogel, más aún, si alguna de sus redes se compone de polímeros hidrófobos. Así, la diferencia entre estas dos clases de redes radica en la consistencia viscoelástica que adquieren los hidrogeles en su estado hinchado.

El grado de reticulación o entrecruzamiento determina la solubilidad, el porcentaje de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero. Por consiguiente, la elección del agente entrecruzante y de otros monómeros modificadores de propiedades depende del tipo de monómeros base elegido y es fundamental a la hora de optimizar las propiedades de la red polimérica a sintetizar. Existen varios procedimientos para la síntesis de hidrogeles que incluyen los siguientes métodos de reticulación: por copolimerización con monómeros polifuncionales, la presencia de precursores poliméricos, o por la reacción directa o facilitada entre dos cadenas poliméricas (ver Figura 12.6) [36]. La reticulación puede ser inducida por medio de radiación o reacciones químicas. En el primer caso, la radiación puede estar compuesta por la emisión de electrones acelerados, rayos gamma (γ), rayos X o luz ultravioleta (UV) [37-38]. En el segundo caso, las reacciones químicas para unir cadenas poliméricas pueden promoverse por la adición de agentes de reticulación (moléculas de bajo peso molecular

capaces de enlazar dos cadenas poliméricas en propagación, a través de sus grupos di- o multifuncionales) [39-40]. Un agente de reticulación comúnmente utilizado es N,N'-methylenebisacrylamide (MBAAm).

Uno de los polímeros ampliamente utilizado en forma de hidrogel para aplicaciones en medicina y farmacia es el poli(N-vinil-2-pirrolidona) (P2VP) [41]. Mientras que la reticulación de este y otros polímeros mediante radiación γ fue reportada por Charlesby y Alexander [42], Nagaoka [43] aplicó radiación γ para inducir la polimerización y reticulación en la síntesis de hidrogeles de PNIPAAm, un polímero que se caracteriza por su termosensibilidad. Ortega y colaboradores [44] estudiaron y compararon las propiedades de hidrogeles de PNIPAAm preparado por tres métodos diferentes, usando rayos γ en cada uno de ellos. Entre sus resultados encontraron que la irradiación de soluciones acuosas del monómero N-isopropilacrilamida (NIPAAm) en presencia y ausencia de MBAAm conduce a la formación de microestructuras diferentes a las obtenidas por la irradiación de NIPAAm en estado sólido compactado. Otros estudios realizados por Jabbari y Nozari [45] sobre hidrogeles sintetizadas por la irradiación de soluciones acuosas de PAAc, un polímero con sensibilidad al pH del medio, demostraron que la densidad de reticulación aumentaba con la dosis de irradiación (energía) empleadas (de 5 a 25 kGy). Una de las aplicaciones reconocidas de los hidrogeles de PAAc es en sistemas de liberación gastrointestinal [46-47].

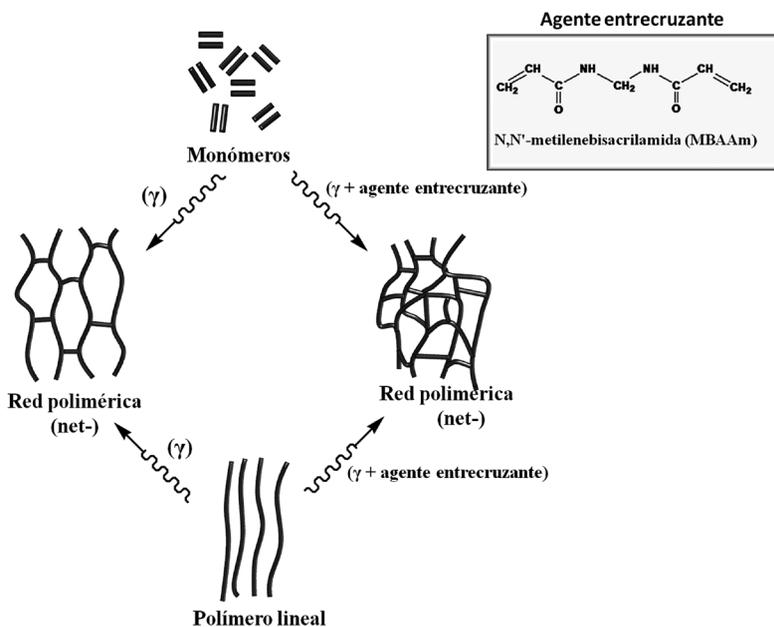


Figura 12.6. Diferentes métodos para el entrecruzamiento de cadenas poliméricas en presencia o ausencia de agente entrecruzante.

Las aplicaciones biomédicas de hidrogeles con respuesta a la temperatura comenzaron a atraer la atención en la década de los 80's, particularmente basándose en los trabajos del grupo de Hoffman [48]. Las diferencias entre los polímeros reticulados por irradiación en presencia y ausencia de un agente reticulante también fueron reveladas por este reconocido investigador. En dichos estudios se estableció que la presencia del agente reticulante afecta el comportamiento del polímero a reticular en la disolución, conduciendo así a estructuras menos homogéneas que las obtenidas sólo por radiación [49].

Los hidrogeles son comúnmente usados en la clínica práctica y medicina experimental en una amplia variedad de aplicaciones, incluyendo ingeniería de tejidos y medicina regenerativa [50], diagnóstico [51], inmovilización celular [52], separación de biomoléculas o células [53] y acarreadores de fármacos [54]. Muchos de estos dispositivos beneficiarían particularmente las áreas médica y biotecnológica si se lograra un control efectivo de las interacciones moleculares y celulares en la superficie

del material [55]. Sin embargo, otras de las desventajas incorporadas al campo de hidrogeles son: presentan un control limitado de su conformación estructural desde el momento de la síntesis, responden lentamente a estímulos externos, y presentan bajas propiedades mecánicas. Pero la mejora de propiedades biomecánicas de los hidrogeles, la síntesis de hidrogeles injertadas con estructuras tipo peine que le garantizan una rápida respuesta a estímulos externos, el desarrollo de mezclas poliméricas para formar IPNs y la preparación de hidrogeles injertados sobre soportes poliméricos; son algunos de los muchos ejemplos de los biomateriales desarrollados con un futuro promisorio.

12.3.2. Cadenas de polímeros inteligentes injertadas sobre superficies

En similitud a los polímeros reticulados inteligentes, aquellos que se componen de cadenas poliméricas lineales inteligentes injertadas sobre superficies o membranas, también poseen la cualidad de absorber agua en su estructura hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico, aunque su capacidad de retención depende de la estructura general de la macromolécula y de la hidrofiliidad tanto del polímero injertado como de la superficie modificada. La cantidad de agua absorbida en estos polímeros no es considerable si la superficie que los soporta tiene un carácter netamente hidrofóbico. Por otro lado, la absorción de agua puede ser extremadamente elevada cuando las cadenas inteligentes hidrofílicas se injertan sobre matrices o superficies que también poseen un alto carácter hidrofílico e inteligente. Como ejemplo de estos dos casos se tienen los copolímeros de PP injertados con PNIPAAm y los hidrogeles de PAAc a los que se les injertó cadenas tipo peine, unas del mismo polímero PAAc y otras de PNIPAAm [56]. Las reacciones para la síntesis de estos copolímeros de injerto fueron promovidas por electrones acelerados y radiación γ . Estos trabajos fueron realizados por Burillo y Bucio en el Laboratorio de Química de Radiaciones en Macromoléculas en el ICN de la UNAM.

La fuerza conductora de la TF de estos polímeros la brindan las cadenas del polímero injertado sobre una superficie. La conformación de

dichas cadenas inducen los cambios de estado en el polímero. Cuando las cadenas injertadas adquieren una conformación que las hace solubles en el medio acuoso, la superficie gana propiedades hidrofílicas; mientras que a las condiciones en que las cadenas injertadas logran colapsar o ser insolubles, la superficie se torna hidrofóbica.

12.3.2.1. Polímeros termosensibles

La mayoría de moléculas son más solubles a mayor temperatura, pero algunos polímeros solubles en agua presentan una separación de fase cuando son sometidos a mayor temperatura (solubilidad inversa). Aquellos polímeros, sensibles a la temperatura, exhiben un punto crítico o temperatura de solución crítica inferior (LCST, por sus siglas en inglés: *Lower Critical Solution Temperature*) en medios acuosos. En este punto, partes de la macromolécula son solubles en agua a bajas temperaturas, pero son insolubles a temperaturas superiores a la LCST [57]. El valor o posición de la LCST puede experimentar variaciones por modificaciones hechas sobre la estructura química del polímero. La incorporación de grupos hidrofílicos incrementa el valor de temperatura en que la TF ocurre, mientras que la adición de grupos hidrofóbicos disminuye dicho valor [58]. Las diferentes técnicas de copolimerización pueden ser empleadas para la introducción de estos grupos sobre la macromolécula, siendo de gran utilidad las reacciones de injerto inducidas por radiación ionizante.

Desde una perspectiva fisicoquímica, la LCST corresponde a la región en un diagrama de fases donde la contribución entálpica del agua enlazada a la cadena polimérica por puentes de hidrógeno se vuelve menor que la entropía ganada por el sistema en total, y por tanto, depende en gran medida de las capacidades de las cadenas para establecer enlaces de hidrógeno intramoleculares [28].

Generalmente, los polímeros sensibles a la temperatura son sintetizados a partir de monómeros que aportan segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos que intervienen en el establecimiento de interacciones inter e intramo-

leculares asociadas a la estructura del sistema. Esto permite clasificarlos en los siguientes grupos:

- a) *Poli(acrilamidas N-alquil-sustituidas)*: entre estas se destaca el PNIPAAm, que presenta una LCST entre un rango de 30 a 35 °C, dependiendo de la microestructura de la macromolécula [59-60]. PNIPAAm es uno de los polímeros termosensibles más estudiado por sus características que lo hace especial para su uso en aplicaciones biomédicas, tales como la liberación controlada de fármacos y la ingeniería de tejidos [61-63]. Sus aplicaciones van desde la purificación de proteínas, bioseparación de ácidos nucleicos como el ARN, de ADN plasmídico y esteroides, inmovilización de enzimas, biosensores, absorción de iones metálicos y nanopartículas, tejidos artificiales, liberación de fármacos, cromatografía termosensible, renaturalización de proteínas, membranas de microfiltración, entre muchas otras [28, 64-68].
- b) *Poli(N-vinilalquilamidas)*: la poli(N-vinilcaprolactama) (PVCL) con una LCST entre 32-35 °C, que depende del peso molecular del polímero, representa un ejemplo importante de esta clase de materiales.
- c) *Algunos polióxidos, poliglicoles o derivados de celulosa*: entre estos se destacan el poli(óxido de etileno) (POE), polietilenglicol (PEG), etilhidroxietil celulosa (EHC) [22]; copolímeros de poli(óxido de propileno-co-óxido de etileno) (POPP-co-PO) y el copolímero tribloque de poli(ácido láctico)/polietilenglicol/poli(ácido láctico) (PAL-PEG-PAL) [28].

Transiciones como la LCST han mostrado un gran potencial para aplicaciones en bioingeniería y biotecnología. Para los dispositivos implantables se requiere que la respuesta de estos sistemas se asocie a la temperatura del paciente. Por consiguiente, se quiere diseñar materiales inteligentes que liberen sustancias bioactivas cuando la temperatura corporal rebasa un determinado valor, para que actúe inmediatamente sobre la restauración de la temperatura del paciente. Una vez restablecida la temperatura

corporal a valores normales, la salida del fármaco de la matriz polimérica debe disminuir drásticamente o incluso inhibirse completamente debido a la recuperación del volumen inicial del polímero. En definitiva, para estos sistemas, la liberación de un fármaco depende de la temperatura del paciente en donde se implante el módulo.

El estudio sobre los polímeros termosensibles inició en 1978, cuando Tanaka observó la TF en polielectrolitos de derivados de PAm, tales como: NIPAAm, dietilacrilamida (DEAAm) y dimetilacrilamida (DMAAm), entre otros [30]. Por otro lado, existen polímeros termosensibles que exhiben un comportamiento opuesto al presentado en la LCST. Estos materiales se comportan de manera hidrofóbica a temperaturas bajas e hidrofílica a temperaturas altas. El punto crítico que demarca esta transición se conoce como Temperatura de Solución Crítica Superior (*Upper Critical Solution Temperature*, UCST por sus siglas en inglés) y ha sido observado en mezclas de poliestireno/polimetilmetacrilato (PS/PMMAc) [69]. Burillo y colaboradores han sintetizado copolímeros de injerto en forma de películas empleando radiación γ y como iniciador de la polimerización. Al final obtuvieron resultados interesantes y novedosos en el comportamiento de estos materiales, presentando una LCST en medios neutros (pH = 7.0), y exhibiendo una UCST a valores de pH ácido (pH = 2.0) [70]. Estas transiciones fueron atribuidas a la presencia del poli(N,N'-dimetilaminoetilmetacrilato) (PDMAEMA) en las cadenas del polímero. Los sistemas sintetizados en aquella investigación fueron:

- a) *PP-g-PDMAEMA*: este material presenta una LCST a 29 °C en medio neutro. Cuando se introduce en soluciones acuosas a pH 2.2 la LCST desaparece y se observa una UCST a alrededor de 38 y 42 °C [71].
- b) *PP-g-(DMAEMA/4-vinilpiridina (4VP))*: en este sistema se injertó la mezcla monomérica de DMAEMA/4VP en un solo paso, por efecto de la radiación gamma. En iguales condiciones que el sistema anterior, presenta una LCST a 34 °C y una UCST a 30 °C [72].
- c) *(PP-g-PDMAEMA)-g-4VP*: su síntesis se realizó secuencialmente. En primera instancia se injertó el monómero DMAEMA sobre la película de PP para formar el sistema PP-g-PDMAEMA. Seguidamente,

se injertó el monómero 4VP sobre dicho sistema. La UCST de estos materiales a pH neutro se presentó sobre los 30 °C. Sin embargo, al aumentar el porcentaje de 4VP injertado, se evidencia la aparición simultánea de una segunda UCST alrededor de los 45 °C [72].

- d) (*PP-g-PDMAEMA*)-*g-PNIPAAm*: al igual que el sistema anterior, la síntesis de este copolímero se llevó a cabo en dos etapas [73]. Este sistema presenta dos LCST debido al PDAMEMA (29 °C) y al PNIPAAm (32 °C), presenta una UCST en medios ácidos.

Tal como lo evidencian estos polímeros, contrario a como sucede en la LCST, la adición de grupos o monómeros hidrofílicos al sistema disminuye el valor de la UCST de un polímero, mientras que la incorporación de grupos hidrófilos aumenta dicho valor. Tanto la LCST como la UCST son transiciones de vital importancia para el estudio y caracterización de los polímeros sintetizados en la investigación de polímeros para aplicaciones médicas.

12.3.2.2. Polímeros sensibles al pH

Los polímeros sensibles al pH usualmente contienen grupos ionizables entre su estructura, tales como grupos carboxílicos y amino. Cuando estos grupos son ionizados, la presión osmótica de hinchamiento es generada dentro del polímero, causando una alteración del volumen hidrodinámico de las cadenas del polímero o que su capacidad de absorción de agua se incremente significativamente (este hinchamiento frecuentemente se presenta en mayor grado en estructuras reticuladas como hidrogeles) [74-76]. La ionización de los grupos funcionales depende de un aparente pK_a en el polímero. En el PAAc, por ejemplo, el establecimiento y preferencia de formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos ionizados (carboxilatos, $-\text{COO}^-$) y el agua del medio, hacen que el grado de hinchamiento aumente. Además, la repulsión de cargas entre esos aniones también favorece el hinchamiento, ya que obliga a que las cadenas del polímero permanezcan lo más separadas posibles, permitiendo el paso

de las moléculas de agua hacia el interior de la matriz. Las cadenas poliméricas que contienen grupos carboxilo sin ionizar adoptan arreglos en forma de ovillos (contraído) cuando se encuentran en solución. Cuando la cadena contiene un número considerable de grupos ionizados (grupos carboxilato) prefiere expandirse o estirarse sobre el medio, lo que conduce a la absorción de grandes cantidades de agua. Esta TF experimentada en estos polímeros se denomina “pH crítico”, se presenta en rangos cortos de pH y es una característica que incide en el comportamiento inteligente. En la Figura 12.7 se observa los arreglos adoptados por las cadenas de un polímero en solución en sus estados neutro e ionizado, dependiendo del ajuste de pH del medio. Cabe resaltar que este comportamiento es similar para redes poliméricas o cadenas injertadas sobre una superficie.

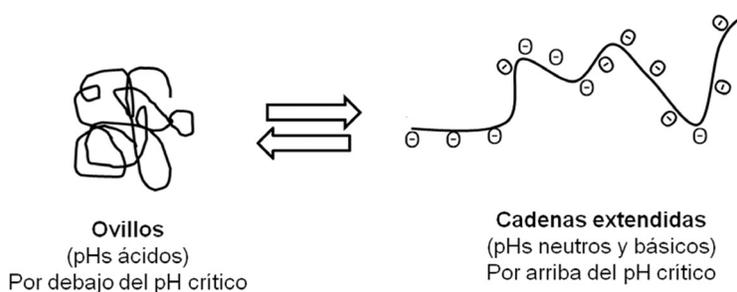


Figura 12.7. Conformaciones estructurales de las cadenas de un polielectrolito en dependencia del pH de la solución.

El AAC es uno de los monómeros más relevantes a la hora de sintetizar injertos sobre diferentes sustratos poliméricos para obtener sistemas sensibles al pH del medio. Para el PAAc se ha reportado un pH crítico sobre 5.0 y 6.0. Su uso se ha evidenciado en la combinación con otros polímeros para la construcción de variados materiales sensibles al pH y la temperatura, entre ellos se destacan: IPNs compuestas de alcohol polivinílico (PAV) y PAAc, sintetizadas por irradiación UV para su aplicación como sensores en áreas biológicas y químicas [77]; hidrogeles de poli(hidroxietilmetacrilato (HEMA)-co-PAAc) preparados por fotopolimerización para la construcción de válvulas biomiméticas [78]; copolímeros aleatorios de PAAc y ácido

poli(vinil sulfónico) para el diseño de músculos artificiales [79], entre muchos otros. Burillo sintetizó copolímeros de injerto de la mezcla monomérica NIPAAm/AAC sobre películas de politetrafluoroetileno (PTFE), generando así el sistema PTFE-g-(PAAc/PNIPAAm), el cual presenta una sensibilidad dual (temperatura y pH). Las reacciones de injerto se indujeron por radiación γ , empleando el método de pre-irradiación en presencia de aire [80]. Seguidamente, Bucio y Burillo modificaron el sistema anterior injertando NIPAAm y AAC en dos pasos, produciendo así el sistema (PTFE-g-PAAc)-g-PNIPAAm [81]. La incorporación de grupos carboxílicos sobre determinados polímeros ofrecen además una alternativa de actuar como intermediarios en un posterior acople o reacción con otros grupos funcionales presentes en otros materiales, como lo son los grupos terminales aminos de algunos POE, que por medio del método de activación con carbodiimida, forman un polímero que puede ser usado directamente para la interacción con heparina. En general, los grupos carboxílicos tienen la capacidad de someterse a futuras reacciones químicas, para producir así nuevos grupos funcionales [82].

Los copolímeros de metacrilato de metilo (MAcM) y ácido metacrílico (AMAc) colapsan a valores de pH alrededor de 5.0, mientras que copolímeros de MAcM con DMAEMA son solubles a pH ácido, pero colapsan en soluciones alcalinas [83]. DMAEMA es uno de los pocos polímeros con respuesta dual: exhibe una LCST entre 38 - 42 °C y un pH crítico a 5.4 [70].

Los sistemas de rápida respuesta son de amplio requerimiento en el desarrollo de sistemas de liberación de drogas para el tratamiento de tumores. Se conoce que el pH extracelular alrededor del tumor está 0.2 unidades por debajo de los valores representativos para los tejido sanos [84-85]. El uso de radiación γ puede combinar polímeros sensibles al pH que presentan propiedades de rápida respuesta, con diferentes matrices poliméricas utilizadas comercialmente, para con ellos desarrollar sistemas efectivos de liberación controlada de fármacos que actúen sobre sitios específicos del organismo. Muchas reacciones de injerto sobre la superficie o en masa de matrices poliméricas están soportadas en este concepto.

El primer trabajo sobre el hinchamiento dinámico de redes sensibles al pH fue realizado por Katchalsky, quien estableció que el colapso y la

expansión de geles de PAMAc ocurren reversiblemente ajustando el pH del medio [86]. Khare y Peppas estudiaron la cinética de hinchamiento del PAAc, encontrando que tal hinchamiento depende directamente del pH y de la fuerza iónica [87]. De esta manera, hasta la fecha se han realizado y publicado un sinnúmero de investigaciones de polímeros sensibles al pH, empleando monómeros o polímeros como los mencionados.

12.3.2.3. Redes inteligentes interpenetradas (IPNs)

Las IPNs son una combinación de dos o más polímeros en forma de red, con por lo menos uno de esos polímeros polimerizado y/o reticulado en la inmediata presencia del otro(s). Las IPNs pueden ser principalmente secuenciales o simultáneas. Durante la formación de las IPNs, una primera red polimérica es afectada a nivel molecular con la interpenetración de otro polímero o red polimérica. En la Figura 12.8 se muestra dos tipos de IPNs: Semi-IPN, compuesta de dos polímeros, uno lineal y uno reticulado; e IPN, compuesta de dos polímeros reticulados, formando así un material termofijo ya que sus redes no pueden fluir sin el rompimiento de los enlaces químicos.



Figura 12.8. Esquema de formación de una semi-IPN y una IPN.

Entre las IPNs que incluyen la presencia de un polímero termosensible como el PNIPAAm y un polímero con sensibilidad al pH como el PAAc, se destacan aquellas en forma de microgeles para la liberación controlada de dextrano [54]. El grupo de macromoléculas del ICN ha

trabajado en la síntesis de IPNs secuenciales (en etapas) en matrices poliméricas hidrófobas activadas mediante radiación γ e injertando estos dos polímeros inteligentes: PNIPAAm y PAAc. Recientemente, Burillo y colaboradores sintetizaron IPNs de PNIPAAm y PAAc, empleando radiación γ para construir inicialmente la red de PAAc, e iniciadores redox y MBAAm como agente entrecruzante para la polimerización de la segunda red de PNIPAAm [88]. Ruiz [89] sintetizó IPNs con estos dos polímeros estímulo-sensibles, incluyendo una matriz de PP como soporte, para su aplicación en la carga y liberación local de vancomicina, un antibiótico eficaz en el tratamiento contra bacterias gram positivas resistentes a la metilicina, como el *Staphylococcus aureus*. La IPN sintetizada fue *net-PP-g-PAAc-inter-net-PNIPAAm* y las etapas de preparación se muestra en la Figura 12.9. Para dicho proceso fue utilizada una fuente de radiación γ y de ^{60}Co , a dosis de 30 kGy, para injertar el PAAc sobre el PP por medio del método de pre-irradiación oxidativa, mientras que la reticulación de las cadenas de PAAc fue realizada por irradiación directa. La inclusión de la segunda red de PNIPAAm se llevó a cabo por polimerización redox. Al final, el contenido de PNIPAAm fue bajo (12 %), lo que condujo a una baja sensibilidad del polímero a la temperatura.

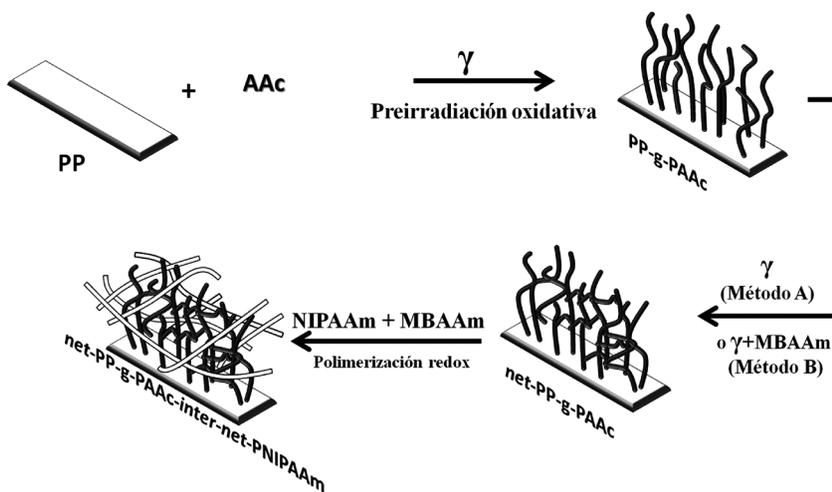


Figura 12.9. Esquema de síntesis de la IPN *net-PP-g-PAAc-inter-net-PNIPAAm*.

La calorimetría de titulación isotérmica (CTI) es una herramienta eficaz y de alta sensibilidad para cuantificar las interacciones entre fármacos y ciclodextrinas o monómeros [90-91]. Una cuantificación realizada sobre la interacción de vancomicina con NIPAAm, el AAc y su sal sódica, el acrilato de sodio (NaAc), reveló que la interacción del fármaco con NaAc era cuatro veces mayor a la del AAc, lo que indica su preferencia por monómeros en estado ionizado. Por su lado, la interacción con NIPAAm fue prácticamente despreciable. Teniendo en cuenta estos estudios, se realizó la síntesis del sistema *net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc*, injertando primero PNIPAAm por el método de pre-irradiación oxidativa, luego reticulando por irradiación directa y finalmente interpenetrando la red de PAAc por polimerización redox estimulada por UV [92]. Este polímero presentó una alta sensibilidad a la temperatura y al pH del medio, y adicionalmente mostró alta capacidad de carga de vancomicina. Sin embargo, luego fue realizada la síntesis de estas IPNs, utilizando radiación y en todas las etapas involucradas en su síntesis, con la finalidad de reducir los riesgos tóxicos de incluir iniciadores redox para la polimerización de AAc [93]. En este trabajo, la primera red de PNIPAAm injertada sobre PP fue realizada por irradiación y en presencia y ausencia de MBAAm. La red de PAAc se realizó a dosis relativamente bajas de irradiación (2.5 kGy). Las IPNs *net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc* obtenidas presentaron respuesta dual al pH y temperatura e incrementaron su capacidad de carga de vancomicina, debido a que la cantidad de PAAc polimerizada por irradiación directa fue mayor a las IPNs obtenidas con otro método (ver Figura 12.10).

Recientemente se evaluó el efecto de la dosis y la inclusión de agente reticulante (MBAAm) sobre la síntesis de la primera red (*net-PP-g-PNIPAAm*), encontrándose que la irradiación a 10 kGy y en ausencia de MBAAm conduce a IPNs con una mayor respuesta inteligente y una mayor capacidad de carga y liberación de vancomicina [94]. Entre las aplicaciones que se buscan para este polímero se destaca su uso como dispositivo biomédico implantable con la capacidad de inhibir el crecimiento y la colonización bacteriana, riesgos presentes desde el momento de su inserción.

Los resultados de estas investigaciones centradas en la síntesis y caracterización de polímeros inteligentes sensibles a la temperatura y al

pH, a partir de PNIPAAm y PAAc, han despertado un gran interés debido a que su comportamiento reversible en respuesta a la variación de las condiciones del medio, puede ser aplicado a funciones biomédicas como liberadores o dosificadores de fármacos específicos, proteínas y ADN.

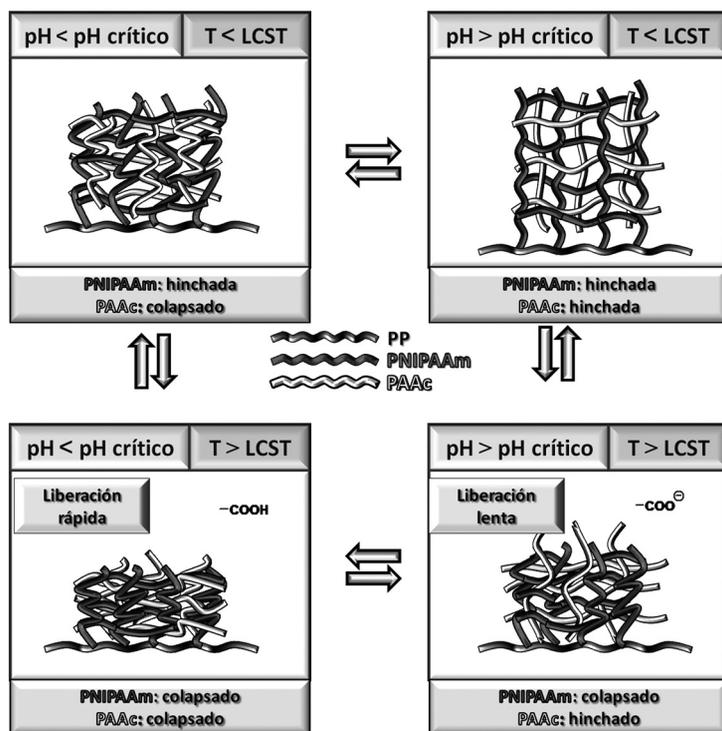


Figura 12.10. Esquema de respuesta a la temperatura y al pH para las IPNs *net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc*.

12.4. Aplicaciones médicas

El uso de hidrogeles o materiales injertados como biomateriales ha ganado gran importancia dada su baja toxicidad y alta biocompatibilidad [95]. Una de las ventajas de los polímeros sensibles a estímulos radica en su capacidad para experimentar TF de primer orden con el cambio de algún parámetro externo como pH, temperatura, fuerza iónica y campo eléctrico [96]. Los

polímeros inteligentes son materiales que perciben una modificación del entorno (sensor), experimentando un cambio conformacional proporcional al estímulo y de carácter reversible. Estos polímeros inteligentes tienen gran potencial en aplicaciones farmacéuticas e industria biotecnológica [97].

12.4.1. Dispositivos combinados

La combinación de dispositivos médicos con productos farmacéuticos representa una nueva tendencia en terapias con usos de dispositivos implantables. Los dispositivos combinados han atraído la atención de compañías farmacéuticas como una estrategia para superar complicaciones clínicas asociadas con la inserción. La liberación controlada de fármacos a nivel local, combinando productos farmacéuticos y dispositivos médicos, ya ha encontrado aplicaciones en varias áreas, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la ortopedia y el cáncer [98]. La combinación de fármacos con dispositivos médicos se puede diseñar como una estrategia coordinada para obtener efectos que se refuerzan mutuamente y proporcionar ventajas significativas sobre la administración de fármacos [99]. Los fármacos son clínicamente administrados por diversas vías: tópica (nasal, cutánea, ocular), oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, sublingual o se aplican a nivel local [100]. Con la liberación local se busca alcanzar concentraciones terapéuticas de los fármacos únicamente en los sitios de interés durante tiempos prolongados, para producir el efecto farmacológico deseado. Debido a numerosas ventajas, a menudo se aplican estrategias de liberación local de fármacos para tratar la trombosis, osteomielitis, periodontitis, infecciones relacionadas con dispositivos biomédicos y otras patologías microbianas, así como complicaciones inflamatorias refractarias a los métodos convencionales de administración sistémica de fármacos. Un sistema de liberación de fármacos ideal debe (a) proveer dosis de manera continua en un sitio específico y (b) ofrecer la posibilidad para mantener la liberación durante un tiempo prolongado [101]. La velocidad y la duración de la liberación del fármaco que se requiere depende del contexto clínico,

incluyendo la terapia, enfermedad o patógeno, diseño del dispositivo, sitio del implante y mecanismos de eliminación del fármaco. En el caso de los antimicrobianos, también se deben considerar otros factores, como las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC; por sus siglas en inglés) de fármaco necesarias para prevenir complicaciones en infecciones o favorecer resistencia bacteriana [102]. Por lo tanto, los perfiles de liberación local de antibióticos deben mostrar una liberación inicial muy rápida para contrarrestar cualquier riesgo de infección inmediatamente después de la implantación del dispositivo, seguido por un largo periodo de liberación lenta para mantener niveles eficaces e impedir una infección latente [103].

12.4.2. Infecciones relacionadas con dispositivos médicos

El uso de dispositivos médicos para implantación transitoria, como lentes de contacto, catéteres urinarios y tubos endotraqueales, y de dispositivos permanentes, como válvulas cardíacas, bobinas embolicas, injertos vasculares, articulaciones, marcapasos, stents coronarios y para cirugía estética implica altos riesgos de infección [104]. A menudo se produce la colonización del dispositivo por agentes patógenos, lo que resulta en morbilidad del paciente y obliga a retirar el dispositivo llevando incluso, a provocar la muerte. Las bacterias invaden los dispositivos por dos mecanismos: (a) acceso directo al sitio del implante de patógenos exógenos provenientes de la piel, de instrumentación quirúrgica o del ambiente local, durante la colocación del dispositivo; o (b) bacterias oportunistas circulando sistémicamente, que pueden alterar espontáneamente su fenotipo para convertirse en patógenos en el sitio del implante.

12.4.2.1. Biofilm o biopelícula

Una vez que la bacteria se adhiere a una superficie, prolifera rápidamente y produce células hijas, que eventualmente forman colonias

residentes. Muchos organismos patógenos, una vez adheridos, usan mecanismos de detección en grupo para adaptarse [105-106], creando barreras protectoras en forma de películas, compuestas de complejos de mucopolisacáridos, conocidos como biopelículas o biofilms, que mejoran la estabilidad de la colonia y no sufren la respuesta inmune del organismo anfitrión. La formación de biofilm consta generalmente de varios pasos principales: depósito de los microorganismos, fijación por adhesión microbiana y anclaje a la superficie por producción de un exopolímero. Después de este proceso se produce su crecimiento, multiplicación y diseminación [107]. Una vez que se forma el biofilm, las bacterias pueden convertirse en organismos satélites que se liberan del biofilm, migrando y adhiriéndose a otras superficies no colonizadas. Mediante la señalización en grupo, la estructura del biofilm también facilita la comunicación entre células, promoviendo alteraciones fenotípicas, adaptación en contra de la respuesta del sistema inmune y mestizaje que promueve el intercambio genético, y procesos de resistencia a antibióticos [104]. Las bacterias de una colonia de biofilm maduro y adherido resultan muy difíciles de eliminar, al ser poco sensibles a los antimicrobianos (resistencia intrínseca y extrínseca) o a los mecanismos del sistema inmunológico. En consecuencia, las bacterias de un biofilm pueden sobrevivir al uso de agentes antibacterianos a concentraciones de 1000 - 1500 veces más altas que las necesarias para erradicar bacterias planctónicas de la misma especie [108]. La diseminación sistémica de infecciones inducidas por un implante es una complicación seria (sepsis). Por lo tanto, hay que remover el dispositivo frecuentemente para tratar la infección local y sistémicamente [109, 110].

12.4.2.2. Infecciones urinarias asociadas a catéteres

Las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas más comunes en humanos y representa el 40 % de las infecciones nosocomiales. La epidemiología de la infección varía con el sexo, la edad y la presencia de patologías genitourinarias. Las infecciones del tracto

urinario pueden limitarse a las vías inferiores o la vejiga (cistitis aguda), o implicar el riñón como en una infección renal o del tracto superior (pielonefritis aguda). En hombres, la próstata es otro lugar potencial de infección. Algunos grupos presentan excepcionalmente altas tasas de infección urinaria. Por ejemplo, las personas con catéteres crónicos son siempre bacteriúricos [111]. Los pacientes con evacuación controlada por cateterización intermitente tienen una frecuencia de infección de 30 a 70 % [112]. Las infecciones de tracto urinario asociadas al catéter son las infecciones más frecuente relacionadas con los cuidados de la salud. El uso de catéteres urinarios es muy común, a 1 de cada 5 pacientes admitidos en los hospitales para cuidados agudos se le inserta un catéter permanente. Las infecciones suelen ocurrir después de la colocación del catéter urinario; cada día de uso de catéter se asocia con un 8 % de aumento en bacteriuria [113], que muchas veces no necesita cuidado especial y un 50 % de los pacientes desarrolla bacteriuria después de 10 días de permanecer con el catéter. Sin embargo, hasta un 48 % de los pacientes cateterizados adquiere una infección. En muchos casos, los catéteres se colocan por un tiempo corto; más de una tercera parte por menos de un día; la duración media es de 2 a 4 días [114]. En la cateterización por tiempos cortos, las especies bacteriúricas más comúnmente aisladas son Gram-negativas, como *Escherichia Coli* con 85 % de incidencia. Otros organismos patógenos encontrados son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *enterococci* y de especie *Candida* [115-116].

12.5. Agradecimientos

Los autores agradecen a la M.L. Escamilla, M. Cruz y E. Palacios de ICN-UNAM por la asistencia técnica. Este trabajo fue apoyado por DGAPA-UNAM IN200714, CONACYT-CNPq 174378, y “Red iberoamericana de nuevos materiales para el diseño de sistemas avanzados de liberación de fármacos en enfermedades de alto impacto socioeconómico” (RIMADEL), CYTED 211RT0423.

12.6. Bibliografía

- [1] B. Gupta, N. Anjum, *Adv. Polym. Sci.* 2003, 162, 35-61.
- [2] J.M. Schierholz, J. Beuth, J. Hosp. Infect. 2001, 49, 87-93.
- [3] D.G. Castner, B.D. Ratner, *Surf. Sci.* 2002, 500, 28-60.
- [4] I.I. Raad, H.A. Hanna, *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 871-878.
- [5] I.I. Raad, H. Hanna, D. Maki, *Lancet. Infect. Dis.* 2007, 7, 645-657.
- [6] M. Cosson, P. Debodinance, M. Boukerrou, M.P. Chauvet, P. Lobry, G. Crépin, A. Ego, *Int. Urogynecol. J.* 2003, 14, 169-178.
- [7] C.C. Freytag, F.L. Thies, W. Konig, T. Welte, *Infection.* 2003, 31, 31-37.
- [8] B.L. Schneider, F. Schwenter, W.F. Pralong, P. Aebischer, *Mol. Ther.* 2003, 7, 506-514.
- [9] A. Piozzi, I. Francolini, L. Occhiaperti, M. Venditti, W. Marconi, *Int, J, Pharm.* 2004, 280, 173-183.
- [10] N. Anjum, S.K.H. Gulrez, H. Singh, B. Gupta, *J. Appl. Polym. Sci.* 2006, 101, 3895-3901.
- [11] I. Raad, R. Reitzel, Y. Jiang, T. Dvorak, R. Hachem, *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 746-750.
- [12] J. Friedrich, G. Kühn, R. Mix, W. Unger, *Plasma Process Polym.* 2004, 1, 28-50.
- [13] K.S. Siow, L. Britcher, S. Kumar, H. J. Griesser, *Plasma Process Polym.* 2006, 3, 392-418.
- [14] W. Wang, L. Wang, X. Chen, Q. Yang, T. Sun, J. Zhou, *Macromol. Mater. Eng.* 2006, 291, 173-180.
- [15] F. Truica-Marasescu, S. Pham, M.R. Wertheimer, *Nucl. Instrum. Methods B.* 2007, 265, 31-36.
- [16] A. Chapiro (Editors: H. Mark, C.S. Marvel, H.W. Melville). *Radiation Chemistry of Polymeric Systems*, Wiley and Sons: New York, 1962.
- [17] R.L. Clough, *Nucl, Instrum, Methos. B.* 2001, 185, 8-33.
- [18] B. Gupta, N. Anjum, R. Jain, N. Revagade, H. Singh, *Polym. Rev.* 2004, 44, 275-309.
- [19] I. Kaetsu, *Nucl, Instrum, Methods B.* 1995, 105, 294-301.
- [20] A.R. Khare, N.A. Peppas, *Polymer News.* 1991, 16, 230-236.
- [21] E. Ayano, Y. Suzuki, M. Kanezawa, C. Sakamoto, Y. Morita-Murase, Y. Nagata, H. Kanazawa, A. Kikuchi, T. Okano, *J. Chromatogr. A.* 2007, 1156, 213-219.
- [22] M.K. Yoo, Y.K. Sung, Y.M. Lee, *Polymer.* 2000, 41, 5713-5719.
- [23] M. Bradley, J. Ramos, B.M. Vincent, *Lagmuir.* 2005, 21, 1209-1215.
- [24] N. Lomadze, H.J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 751-754.
- [25] V.A. Kabanov, *Polym. Sci.* 1994, 36, 143-156.
- [26] L. Leclercq, M. Boustta, M. Vert, *J Drug Target.* 2003, 11, 129-138.
- [27] I. Galaev, M.N. Gupta, B. Mattiasson, *CHEMTECH.* 1996, 26, 19-25.
- [28] A. Kumar, L. Galaev, B. Mattiasson, *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 1205-1235.
- [29] K. Dusek, D.J. Patterson, *Polym. Sci. Part. A-2.* 1968, 6, 1209-1216.
- [30] T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* 1978, 40, 820-823.
- [31] T. Krasia, R. Soula, H.G. Borner, *Chem. Commun.* 2003, 4, 538-539.
- [32] G. Chen, A.S. Hoffman, *Nature.* 1995, 373, 49-52.

- [33] J.H. Holtz, S.A. Asher, *Nature* 1997, 389, 829-832.
- [34] R. Yoshida, K. Ucida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, *Nature*. 1995, 374, 240-242.
- [35] P.G. De Gennes, *Scaling Concepts in Polymer Physics*. 1st ed. Cornell University Press, Ithaca, New York. 1979.
- [36] A. Borzacchiello, L. Ambrosio. (Editor: R. Barbucci). Structure-property relationships in Hydrogels. In *Hydrogels: Biological properties and applications*, ed. R. Barbucci. Springer-Verlag. 9-20, 2009.
- [37] Y. Ikada, T. Mita, F. Horii, I. Sakurada, M. Hatada, *Radiat. Phys. Chem.* 1977, 9, 633-645.
- [38] I. Kaetsu, *Advances in polymer science*. Berlin: Springer. 1993, 105, 81-97.
- [39] J.D. Andrade, *ACS Symposium*. American Chemical Society. 1976, 31, 1-37.
- [40] N.A. Peppas, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vol. I. Boca Raton: CRC Press. 1987.
- [41] N.A. Peppas, J. Klier, *J. Control Release*. 1991, 16, 203-214.
- [42] A. Charlesby, P. Alexander, *Chim. Phys. PCB*. 1955, 52, 699-709.
- [43] N. Nagaoka, A. Safranji, M. Yoshida, H. Omichi, H. Kubota, R. Katakait, *Macromolecules*. 1993, 26, 7386-7388.
- [44] A. Ortega, E. Bucio, G. Burillo, *Polym. Bull.* 2007, 58, 565-573.
- [45] E. Jabbari, S. Nozari, *Eur. Polym. J.* 2000, 36, 2685-2692.
- [46] R. Gurny, H.E. Junginger, *Bioadhesion: possibilities and future trends*. Stuttgart: Wissen Schaftliche Verlagsgesellschaft. 1990.
- [47] V. Lenaert, R. Gurny, *Bioadhesive drug delivery systems*. Boca Raton: CRC Press. 1990.
- [48] A. S. Hoffman, *J. Control. Release*. 1987, 6, 297-305.
- [49] A.S. Hoffman, *Radiat. Phys. Chem.* 1977, 9, 207-219.
- [50] K.Y. Lee, D.J. Mooney, *Chem. Rev.* 2001, 101, 1869-1879.
- [51] H. J. Van der Linden, S. Herber, W. Olthuis, P. Bergveld, *Analyst*. 2003, 128, 325-331.
- [52] A.C. Jen, M.C. Wake, A.G. Miko, *Biotechnol. Bioeng.* 1996, 50, 357-364.
- [53] K. Wang, J. Burban, E. Cussler, *Hydrogels as separation agents*. *Responsive gels: volume transitions II*. 1993, 67-79.
- [54] T. R. Hoare, D.S. Kohane, *Polymer*. 2008, 49, 1993-2007.
- [55] M. A. Cole, N. H. Voelcker, H. Thissen, H.J. Griesser, *J. Biomaterials*. 2009, 30, 1827-1850.
- [56] E. Bucio, G. Burillo, E. Adem, *Macromol. Mater. Eng.* 2005, 290, 745-752.
- [57] L. Yan, Q. Zhu, P.U. Kenkare, *J. Appl. Polym. Sci.* 2000. 78, 1971-1976.
- [58] W. Xue, S. Champ, M.B. Huglin, *Eur. Polym. J.* 2004, 40, 703-712.
- [59] M. Heskin, J.E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem. A2*. 1968, 1441-1455.
- [60] A.S. Hoffman, P.S. Stayton, V. Bulmus, G. Chen, J. Chen, C. Cheung, A. Chilkoti, Z. Ding, L. Dong, R. Fong, C.A. Lackey, C.J. Long, M. Miura, J.E. Morris, N. Murthy, Y. Nabeshima, T. G. Park, O.W. Press, T. Shimoboji, S. Shoemaker, H.J. Yang, N. Monji, R.C. Nowinski, C.A. Cole, J.H. Priest, J.M. Harris, K. Nakamae, T. Nishino, T. Miyata, *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 52, 577-586.
- [61] L.E. Bromberg, E.S. Ron, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 31, 197-221.
- [62] X.Z. Zhang, D.Q. Wu, C.C. Chu, *Biomaterials*. 2004. 25, 3793-3805.

- [63] X.D. Xu, H. Wei, X.Z. Zhang, S.X. Cheng, R.X. Zhuo, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2007, 81, 418-426.
- [64] L. Liang, M. Shi, V.V. Viswanathan, *J. Membrane. Sci.* 2000, 177, 97-108.
- [65] M.Y. Arica, H.A. Oketem, Z. Oketem, *Polym. Int.* 1999, 48, 879-884.
- [66] B. Jeong, A. Gutowska, *Biotechnology.* 2002, 20, 305-311.
- [67] S. Balan, J. Murphy, I. Galaev, *Biotechnol. Lett.* 2003, 25, 1111-1116.
- [68] S. Somnath, C. Dean, J. Webster, *Int. J. Pharmaceut.* 2007, 341, 68-77.
- [69] A. Percot, X.X. Zhu, M. Lafleur, *J. Polym Sci Pol. Phys.* 2000, 38, 907-915.
- [70] G. Burillo, E. Bucio, E. Arenas, G.P. Lopez, *Macromol. Mater. Eng.* 2007, 292, 214-219.
- [71] J.C Ruiz, E. Bucio, G. Burillo, *Rev. Soc. Quim. Mex.* 2004, 48, 208-210.
- [72] E. Bucio, R. Aliev, G. Burillo, *Polym. Bull.* 2002, 47, 571-577.
- [73] H.I. Melendez, E. Bucio, *Polym. Bull.* 2008, 61, 619-629.
- [74] R.A. Siegel, *Adv. Polym. Sci.* 1993, 109, 233-267.
- [75] E.S. Gil, S.M. Hudson, *Prog. Polym. Sci.* 2004, 29, 1173-1222.
- [76] I. Dimitrov, B. Trzebicka, A.H.E. Müller, A. Dworak, C.B. Tsvetanov, *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 1275-1343.
- [77] Y.M. Lee, S.H. Kim, C.S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, 62, 301-311.
- [78] R.H. Liu, Q. Yu, D.J. Beebe, *J. Microelectromech. Syst.* 2001, 11, 45-53.
- [79] S.J. Kim, S.J. Park, S.I. Kim, *Smart Mater. Struct.* 2004, 13, 317-322.
- [80] O. Palacios, R. Aliev, G. Burillo, *Polym. Bull.* 2003, 51, 191-197.
- [81] E. Bucio, G. Burillo, *Radiat. Phys. Chem.* 2007, 76, 1724-1727.
- [82] E. Rogel-Hernández, A. Licea-Claverie, J.M. Cornejo-Bravo, K.F. Arndt, *Rev. Soc. Quim. Mex.* 2003, 47, 251-257.
- [83] A. Kumar, A. Srivastava, I.Y. Galaev, B. Mattiasson, *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 1205-1237.
- [84] M. Stubbs, P.M.J. McSheehy, J.R. Griffiths, *Adv. Enzyme Reg.* 1999, 39, 13-30.
- [85] E.S. Lee, K. Na, Y.H. Bae, *J. Control Release.* 2003, 91, 103-113.
- [86] A. Katchalsky, I. Michaeli, *J. Polym. Sci.* 1995, 15, 69-86.
- [87] A.R. Khare, N.A. Peppas, *Biomaterials.* 1995, 16, 559-567.
- [88] G. Burillo, M. Briones, E. Adem, *Nucl. Instrum. Meth. B.* 2007, 265, 104-108.
- [89] J.C. Ruiz, G. Burillo, E. Bucio, *Macromol. Mater. Eng.* 2007, 292, 1176-1188.
- [90] A.I. Rodriguez-Perez, C. Rodriguez-Tenreiro, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, J.J. Torres-Labandeira, *J. Pharm. Sci.* 2006, 95, 1751-1762.
- [91] C. Alvarez-Lorenzo, F. Yañez, R. Barreiro-Iglesias, A. Concheiro, *J. Control Release.* 2006, 113, 236-244.
- [92] J.C. Ruiz, C. Alvarez-Lorenzo, P. Taboada, G. Burillo, E. Bucio, K. De Prijck, H.J. Nelis, T. Coenye, A. Concheiro, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 70, 467-477.
- [93] F. Muñoz-Muñoz, J.C. Ruiz, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, E. Bucio, *Eur. Polym. J.* 2009, 45, 1859-1867.
- [94] F. Muñoz-Muñoz, J.C. Ruiz, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, E. Bucio, *Radiat. Phys. Chem.* 2012, 81, 531-540.
- [95] R. Dinarvand, A. DŠemanuele, *J. Control. Release.* 1995, 36, 221-227.

- [96] N. Kayaman, D. Kazan, A. Erarslan, O. Okay, B. M. Baysal, *J. Appl. Polym. Sci.* 1998, 67, 805-814.
- [97] H.H. Sokker, A.M.A. Ghaffar, Y.H. Gad, A.S. Aly, *Carbohydr. Polym.* 2009, 75, 222-229.
- [98] C.H. Dubin, *Drug. Deliv. Technol.* 2004, 4, 298-303.
- [99] P. Wu, D.W. Grainger, *Biomaterials.* 2006, 27, 2450-2467.
- [100] H.C. Ansel, N.G. Popovich, L.V. Allen, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 6a. ed. Williams & Wikins 1995.
- [101] S.J. Liu, S.W. Ueng, S.S. Lin, E.C. Chan, *J. Biomed. Mater. Res.* 2002, 63, 807-813.
- [102] W.R. Gransden, *J. Med. Microbiol.* 1997, 46, 436-439.
- [103] X. Zhang, U. P. Wyss, D. Pichora, M.F.A. Goosen, *J. Pharm. Pharmacol.* 1994, 46, 718-724.
- [104] N. Khardori, M. Yassien, *J. Ind. Microbiol.* 1995, 15, 141-147.
- [105] R.G. Finch, D.I. Pritchard, B.W. Bycroft, P. Williams, G.S.A.B. Stewart, *J. Antimicrob. Chemother.* 1998, 42, 569-571.
- [106] J.C. March, W.E. Bentley, *Curr. Opin. Biotechnol.* 2004, 15, 495-502.
- [107] F. Biering-Sorensen, *Curr. Opin. Urol.* 2002, 12, 45-49.
- [108] B. Liedl, *Curr. Opin. Urol.* 2001, 11, 75-79.
- [109] A.J. Barton, R.D. Sagers, W.G. Pitt, *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, 30, 403-410.
- [110] P. Tenke, C.R. Riedl, G.L. Jones, G.J., Williams, D. Stickler, E. Nagy, *Int. J. Antimicrob. Ag.* 2004, 23S1, S67-S74.
- [111] L.E. Nicolle, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001, 22, 316-321.
- [112] W. Kuhn, M. Rist, G.A. Zaech, *Paraplegia.* 1991, 29, 222-232.
- [113] S. Saint, J.A. Meddings, D. Calfee, C.P. Kowalski, S.L. Krein, *Ann. Intern. Med.* 2009, 150, 877-884.
- [114] K. Billote-Domingo, M.T. Mendoza, T.T. Torres, *Phil. J Microbiol Infect Dis.* 1999, 28, 133-138.
- [115] J. W. Warren, *Int. J. Antimicrob. Ag.* 2001, 17, 299-303.
- [116] L.E. Nicolle, *Clinical Microbiology Newsletter.* 2002, 24, 135-140.