



**Universidad Autónoma del Estado de México**  
**Facultad de Química**

---

**“POLÍMEROS ANTIMICROBIANOS: NUEVAS  
ALTERNATIVAS EN LA TERAPIA ANTIMICROBIANA”**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ANGÉLICA AYALA INIESTA**

**DIRECTOR**

**DR. EN CQ. ENRIQUE MORALES AVILA**

**ASESORA ADJUNTA**

**DRA. EN C. Q. ALEJANDRA RAMÍREZ VILLALVA**



**Toluca, Estado de México 09 de marzo de 2023**

---

## Índice

---

Contenido	Página
1. Resumen .....	1
2. Introducción.....	2
3. Objetivos de la investigación.....	6
4. Marco Teórico .....	7
4.1 Antibióticos .....	7
4.2 Resistencia .....	8
4.3 Impacto Socioeconómico .....	11
5. Polímeros Antimicrobianos .....	12
5.1 Estructura primaria de los polímeros antimicrobianos .....	13
5.2 Estructura secundaria de polímeros antimicrobianos .....	16
5.3 Topología.....	17
6. Síntesis de polímeros Antimicrobianos .....	19
6.1 Síntesis mediante monómeros antimicrobianos .....	19
6.2 Síntesis mediante la adición de agentes antimicrobianos.....	20
7. Factores que afectan la actividad antimicrobiana.....	21
7.1 Efecto del peso molecular.....	23
7.2 Anfifilicidad .....	24
7.3 Efecto del contraíón.....	26
7.4 Efecto de la cadena alquílica y la longitud.....	27
7.5 Actividad Hemolítica.....	28
8. Mecanismo de efecto antimicrobiano.....	28
8.1 Efecto en la anatomía de las bacterias Gram positivas.....	28
8.2 Efecto en la anatomía de las bacterias Gram negativas.....	29
8.3 Dirigido a la Membrana citoplasmática .....	30
8.4 Dirigido a la inhibición de la síntesis de la pared celular.....	32
8.5 Dirigido a las moléculas intracelulares.....	33
8.6 Modificaciones sobre la superficie de los polímeros antimicrobianos.....	34
9. Tipos de polímeros Antimicrobianos .....	34

9.1	Polímeros pasivos.....	34
9.2	Polímeros activos.....	35
9.3	Polímeros sintéticos.....	36
9.4	Polímeros catiónicos.....	42
9.5	Nuevos polímeros antimicrobianos .....	43
10.	Grupos que presentan actividad antimicrobiana.....	44
10.1	Grupos amonio .....	44
10.2	Grupos imino .....	45
10.3	Grupos N-Halamina.....	46
11.	Modelos de Péptidos Antimicrobianos.....	46
11.1	Péptidos ribosómicos o sintetizados en ribosomas.....	49
12.	Sistemas de transporte y liberación. ....	50
12.1	Nanopartículas metálicas y polímeros antimicrobianos .....	50
12.2	Sistemas poliméricos que contiene nanopartículas de plata.....	50
13.	Aplicaciones .....	52
13.1	Hidrogeles.....	52
13.2	Polímeros antimicrobianos combinados.....	55
13.3	Ensamblaje supramolecular antimicrobiano.....	57
13.4	Recubrimientos antibacterianos a partir de nanopartículas de polímeros .....	58
13.5	Películas antimicrobianas de polipropileno que contiene carvacrol.....	59
13.6	Industria Medica.....	60
13.7	Aplicaciones en curación de heridas. ....	60
14.	Herramienta de diseño de polímeros antimicrobianos .....	61
14.1	Diseño.....	61
14.2	Plataformas empleadas en la optimización del desarrollo de los polímeros antimicrobianos .....	64
14.3	Ensayo In vivo .....	65
15.	Conclusiones.....	67
16.	Perspectiva.....	69
17.	Referencias .....	70

---

## Índice de Tablas

---

Contenido	Página
Tabla 1. Mecanismos bioquímicos de resistencia (Muñoz-Hernández, 2016).....	10
Tabla 2. Topología de diferentes tipos de polímeros antimicrobianos (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).....	18
Tabla 3. Tipos de Polímeros antimicrobianos pasivos con características importantes en su uso y las bacterias objetivo (Huang et al., 2016).....	34
Tabla 4. Tipos de Polímeros antimicrobianos activos con características importantes en su uso y las bacterias a las que tienen el objetivo(Huang et al., 2016). ....	35
Tabla 5. Biopolímeros obtenidos de Aceite esencial (Syafiq et al., 2020).....	41
Tabla 6. Tipos de polímeros Catiónicos (Qiu et al., 2020).....	42
Tabla 7. Aplicaciones médicas de polímeros (Irshad et al., 2020).....	52

---

## Índice de Figuras

---

Contenido	Página
Figura 1. Formación de Biofilm sobre una superficie (Timofeeva & Kleshcheva, 2011). ...	3
Figura 2. Representación esquemática de los $\beta$ péptidos en la conformación $\alpha$ -helicoidal (Y. Yang et al., 2017). ....	17
Figura 3. Interacción entre las membranas bacterianas y los copolímeros de acuerdo con su estructura. (Pham et al., 2022).....	22
Figura 4. Balance anfifílico (Ergene et al., 2018). ....	26
Figura 5. Mecanismo de acción de un polímero antimicrobianos Vs una membrana citoplasmática perteneciente a un microorganismo patógeno (Victoria & Solís, 2020). ....	32
Figura 6. Diferentes tipos de polímeros naturales (Sivakanthan et al., 2020).....	40
Figura 7. Péptido antimicrobiano dañando la membrana de las bacterias(Victoria & Solís, 2020).....	47

Figura 8. Representación esquemática de la interacción de péptidos antimicrobiano y membranas celulares(Victoria & Solís, 2020).....	47
Figura 9. Diferencia entre un péptido antimicrobiano y un polímero antimicrobiano (Victoria & Solís, 2020) .....	48
Figura 10. Interacción entre un polielectrolito catiónico y una bacteria (Li et al., 2019)..	51
Figura 11. Hidrogel compuesto por liposomas de NP de Au con acción antimicrobiana (K. Yang et al., 2018). .....	54
Figura 12. Nanopartículas formadas por Polimixina B y Poli (sulfato de estireno) (Carmona-ribeiro & Ara, 2021).....	58
Figura 13. Polimerización directa (Borjihan et al., 2020) .....	62
Figura 14. Copolimerización de monómeros (Borjihan et al., 2020) .....	62
Figura 15. Polímeros Organometálicos (Borjihan et al., 2020).....	63
Figura 16. Modificación Química/Física (Borjihan et al., 2020). .....	64
Figura 17. Estructuras de acoplamiento (Vleugels et al., 2021).....	65
Figura 18. Cation polimetacrilato que ejerce acción sobre S. aureus para poder erradicar la infección (Ergene et al., 2018).....	66

---

## Abreviaturas

---

AE: Aceite esencial	MC: 1-cloro-2,2,5,5-tetrametil-4-imidazolidinona
AgNPs: Nanopartículas de Plata	MDR: Multifarmacoresistentes
AMR: Resistencia Antimicrobiana	ME: Membrana externa
AMP: Polímeros Antimicrobianos	MHA: Müller Hinton Agar
ASA: Ensamblaje supramolecular antimicrobiano	MIC: Concentración Mínima inhibitoria
ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo	MMA: metacrilato de metilo
BTA: Benceno-Tricarboxamida	NO: Óxido Nítrico
CS: Quitosano	ONU: Organización Mundial de las Naciones Unidas
CP: Carbohidratos naturales	OMS: Organización Mundial de la Salud
ETC: Cadena de transporte de electrones	PDAC: Poli (cloruro de dialildimetilamonio)
Gg Goma gelán	PEGMA: metacrilato de polietilenglicol-metil-eter
Hy: ácido hialuronico de pectina	PEGF/SMA: polietilenglicol/metacrilato de sodio
DMMEP: dimetil(2-metacriloiloxietilo) fosfonato	PET: Polietileno tereftalato
DVB: Divinilbenceno	PHA: polihidroxicanoatos
EPL: Ácido poliláctico	PHB: poli(ácido-3-hidroxi-butirico)
ESKAPE: <i>Enterococcus faecium</i> , S: <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , K: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , C: <i>Clostridioides difficile</i> , A: <i>Acinetobacter baumannii</i> , P: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y E: <i>Enterobacter spp.</i> , o <i>Enterobacteriaceae</i> .	PHB: poli(ácido-3-hidroxi-butirico)
HDP: Péptidos de defensa el huésped.	PDDA: poli(dialildimetilamonio)
HEMA: metacrilato de hidroxietileno	PMMA: poli(metacrilato)
HNTs: Nanotubos de Haloisita	PLA: Polilactido
MA: acrilato de metilo	PP: Polipropileno
	PPy: Polipiridina
	RAFT: Es un método de polimerización mediante radicales libres.
	ROS: Especies reactivas de oxígeno

SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

SEM: Microscopia electrónica de barrido

SCNPS: Nanopartículas poliméricas de cadena única

ssADN: ADN monocatenario

## 1. Resumen

El presente proyecto de investigación está basado en el análisis de una extensa búsqueda sobre el tema de Polímeros Antimicrobianos, con la finalidad de poder identificar, conocer y enfatizar el impacto que tienen en la actualidad como una nueva alternativa en el tratamiento de infecciones causadas por agentes patógenos.

Los temas desarrollados en este proyecto de investigación están basados en el contenido de los artículos recopilados, dentro de los cuales se abordan los temas con mayor impacto que involucran a los polímeros antimicrobianos. Si bien el tema no es reciente, ha tomado mayor importancia en los últimos años, visualizando un gran potencial por delante pues la investigación plasmada va acompañada de la reflexión y concientización sobre los mecanismos bioquímicos que han adoptado las bacterias para poder sobrevivir ante la exposición potencial a los antibióticos que actualmente se comercializan en el mercado, englobando observaciones ya realizadas por la OMS, en la que hace un atento llamado para poder encontrar soluciones efectivas para enfrentar esta problemática.

Además, se hace una comparación entre los péptidos antimicrobianos, como modelos de inspiración para que los polímeros antimicrobianos empezaran a reproducirse de manera sintética, ya que los péptidos antimicrobianos son moléculas sintetizadas naturalmente, existentes en su mayoría en plantas, animales y el cuerpo humano que tienen la capacidad de destruir en su mayoría patógenos que causan infecciones epiteliales e infecciones en el sistema respiratorio.

De acuerdo a la investigación previa se identifica la estructura primaria y secundaria de los polímeros antimicrobianos, se reconocen las rutas de síntesis para la obtención de los mismos, además se abordan los principales mecanismos de acción sobre los microorganismos, y la biodisponibilidad en el cuerpo humano.

Los polímeros antimicrobianos también se pueden potencializar utilizando herramientas como la nanotecnología empleando iones metálicos que den como resultado una terapia dirigida con mayor eficacia y menos daño para el cuerpo humano, además se encontró que un polímero antimicrobiano en combinación con un antibiótico ya existente genera un mayor efecto sin generar en los microorganismos mecanismos de resistencia antimicrobiana.



## 2. Introducción

El cuerpo humano alberga diferentes tipos de microorganismos algunos de ellos pueden ser esenciales para la vida, pero bajo determinadas circunstancias pueden causar problemas serios en la salud desarrollando alguna enfermedad. Al conjunto de bacterias que habitan un lugar en específico del organismo se les denomina microbiota (Castillo, 2018).

El microbiota del ser humano atraviesa modificaciones de acuerdo con los diversos cambios en las diferentes etapas de la vida, los microorganismos son parte fundamental del desarrollo, inmunidad y nutrición. Ya que el primer contacto que se tiene con algunos microorganismos es en el momento de nacimiento, pues el neonato adquiere el microbiota que la madre le transmite.

Derivado de la incapacidad actual de los antibióticos para erradicar eficazmente a las bacterias patógenas, se buscan alternativas que ayuden a que la terapia antimicrobiana sea la más adecuada de acuerdo con las características que se requiere, en este sentido el desarrollo de polímeros antimicrobianos promete ser una herramienta útil. El modelo base para el desarrollo de esta gran alternativa está basada en construir moléculas con características similares a los péptidos utilizados por el sistema inmunológico, que son componentes que el huésped posee como inmunidad innata expresada por todos los organismos multicelulares, para contrarrestar la presencia de agentes no deseados dentro del cuerpo humano.

Están estructurados de tal manera que tengan la capacidad para inhibir la proliferación bacteriana, sin dañar las células del huésped y preferentemente, sin inducir mecanismos de resistencia. A partir del año 1980, el desarrollo intensivo de la ciencia macromolecular creó una base para diseñar y sintetizar varias estructuras poliméricas e identificó una diferencia fundamental entre sus propiedades y la de los compuestos de bajo peso molecular, lo que permite el uso de los polímeros en diferentes campos, incluida la creación de sistemas macromoleculares con actividad antimicrobiana. Lo que contribuye a tener datos sobre el mecanismo de las interacciones de los polímeros antimicrobianos con las células bacterianas y el modelo de las membranas celulares (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

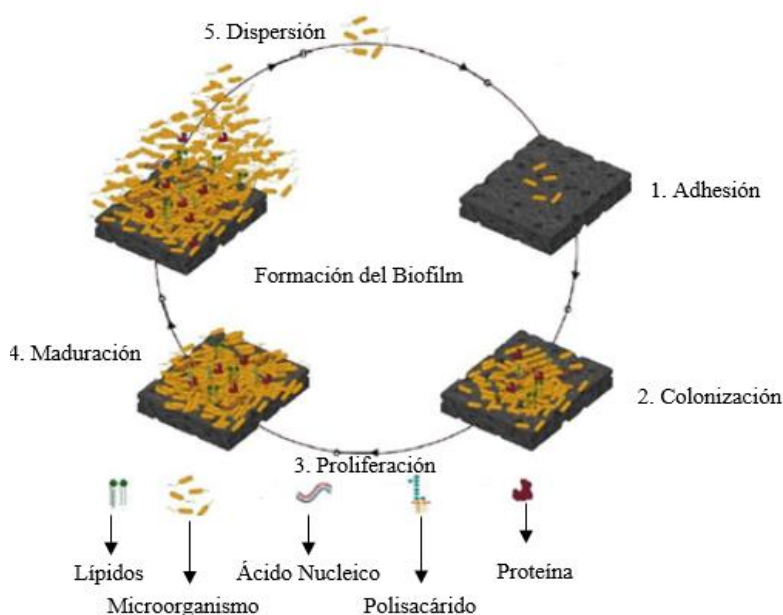


Figura 1. Formación de Biofilm sobre una superficie (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

Incluso se menciona en varias ocasiones que los polímeros antimicrobianos son los nuevos antibióticos, ya que no solo deben tener la capacidad de inhibir a una bacteria, sino que también deben evitar que las cepas resistentes mantengan los mecanismos que lleva directo a una selección forzada de estas mismas, gracias a los múltiples cambios que presentan para sobrevivir y desencadene una problemática severa a nivel mundial.

Hay diferentes tipos de materiales artificiales y dispositivos médicos que carecen de una defensa o revestimiento que ayude o evite el crecimiento microbiano, lo cual origina infecciones severas en los organismos que lo poseen, pues permite que los microbios se adhieran a la superficie y formen una biopelícula (Marquardt et al., 2018). La aparición del biofilm es importante, pues para esta etapa de la infección los microorganismos pueden empezar a contrarrestar al antibiótico y el microorganismo patógeno no ser eliminado por completo. La figura 1 muestra la formación de un biofilm, la cual tiene diferentes etapas en las cuales podemos encontrar de primera instancia la adhesión a la superficie, posteriormente la colonización, la proliferación, la maduración y la dispersión (Escribano et al, 2021).

Como se mencionó anteriormente los materiales artificiales no poseen una defensa directa para evitar la proliferación bacteriana, por lo que uno de los recursos más utilizados para

ayudar a contrarrestar la probabilidad de desarrollo microbiano se ve reflejado en el empleo de desinfectantes que incluyen sustancias como alcoholes, aldehídos, compuestos de amonio entre otros. Estas alternativas solamente pueden ser empleadas sobre algunas superficies, sin embargo, no garantiza la eliminación al 100 %.

Aun cuando los desinfectantes cumplen su función, el empleo frecuente puede traer como consecuencia a largo plazo una pérdida del efecto sobre la desinfección de los materiales ocupados.

En la búsqueda de soluciones se han explorado ciertas modificaciones en los materiales empleados en el área de biomedicina. Dentro de las estrategias que se han formulado se encuentra; agregar una solución antibacteriana; la modificación del material empleado fracciones o aditivos que inhiben el crecimiento bacteriano (Namivandi-Zangeneh et al., 2019). Los polímeros antimicrobianos son una gran promesa, ya que las características físicas y químicas que presentan son prometedoras, pues se toma en cuenta: tamaño, eficacia y su morfología. Tienen además la ventaja de tener propiedades fisicoquímicas “moldeables” a las necesidades requeridas, además de que actualmente existen numerosas rutas sintéticas para obtenerlos.

Adicionalmente, los polímeros antimicrobianos se han propuesto para la fabricación de nanoestructuras (materiales en una escala de 1-100 nm), si bien existen y se han documentado otros materiales como metales o complejos inorgánicos con propiedades antimicrobianas, la ventaja que poseen los polímeros de tipo antimicrobiano, es que logran un gran rendimiento, pueden ser más biocompatibles y biodegradables. Incluso detienen la formación de la biopelícula que es un factor de patogenicidad (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).

Una de las propiedades importantes de los polímeros antimicrobianos es la nula presencia de metabolitos tóxicos para el organismo, además de que se pueden diseñar polímeros con efectividad de amplio espectro. Por último, un polímero antimicrobiano debe poseer una síntesis sencilla, estable en uso, temperatura y no ser soluble en agua (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

A pesar de que los polímeros antimicrobianos son un modelo ideal, los antibióticos, antifúngicos y antivirales ya existentes presentan una ventaja sobre el diseño y la síntesis, sin

embargo, con el paso del tiempo las investigaciones se están realizando a favor de los polímeros antimicrobianos.

Por lo anterior el presente trabajo enfatiza lo antes mencionado y tiene como objetivo identificar los diferentes tipos de polímeros existentes, identificar las rutas de síntesis de los mismos, así como reconocer los modelos en las aplicaciones más actuales para contrarrestar infecciones provocadas por las bacterias más resistentes a los antibióticos existentes.

### **3. Objetivos de la investigación**

#### **Objetivo general**

Realizar un análisis del uso y aplicaciones novedosas del desarrollo de polímeros antimicrobianos, en avances biomédicos.

#### **Objetivos específicos**

- a. Definir que es un polímero antimicrobiano y que características posee.
- b. Identificar los diferentes tipos de polímeros antimicrobianos existentes.
- c. Reconocer las principales rutas de síntesis.
- d. Analizar cuáles son los factores que afectan o potencializan la actividad antimicrobiana.
- e. Reconocer los modelos en las aplicaciones más actuales para contrarrestar infecciones provocadas por las bacterias más resistentes a los antibióticos existentes.
- f. Delimitar los avances biofarmacéuticos en la actualidad.

## 4. Marco Teórico

### 4.1 Antibióticos

El uso de antibióticos se remota hace más de 2000 años a.C., para este tiempo se trataba las infecciones de las heridas abiertas con cataplasmas de pan mohoso. Se tiene el conocimiento de que en el papiro de Eber de 1550 a.C. (siendo el documento con el registro escrito más antiguo) que incluye la descripción sobre el uso de cataplasma entre otros remedios que, para el tratamiento de infecciones, incluido probablemente *S. aureus* (Hutchings et al., 2020).

Otra alternativa empleada en el año de 1890 fue el uso de las mismas bacterias para contrarrestar enfermedades infecciosas, tal como es el caso del empleo de *Pseudomona aeruginosa*, ya que se creía de manera errónea que poseía una enzima llamada piocianasa, que tenía la capacidad de erradicar a microorganismos patógenos. Más tarde, Paul Ehrlich, desarrolló los primeros profármacos sintéticos a base de arsénico (hace más de 100 años) para tratar *Treponema pallidum*, la bacteria que causa la sífilis. Tiempo después Gerhard Domagk, un bacteriólogo de Bayer se inspiró en el trabajo de Paul Ehrlich, y el salvarsán fue reemplazado por el profármaco sulfonamida prontosil. Las sulfonamidas han sido los primeros antibióticos en su uso clínico. Aun cuando estos fueron los primeros antibióticos en tener registro, estos fueron obsoletos cuando en 1928 cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina. Pues accidentalmente descubre que las cepas de *Staphylococcus aureus* pueden ser eliminadas, por una especie de moho que creció en la misma caja Petri y que inhibió el crecimiento del microorganismo, a esta sustancia la llamó penicilina, ya que provenía de un hongo *Penicillium*. Este fue el inicio de un extenso trabajo, Norman Heatley, Howard Florey, Ernst Chain, y algunos otros colaboradores de la universidad de Oxford sometieron este fármaco a procesos de purificación, para poder identificar de manera definitiva una estructura de la Penicilina como fármaco, y no fue hasta 1945 cuando se elucidó la estructura de la penicilina como una molécula betalactámica (Hutchings et al., 2020), posteriormente se empezó la comercialización de esta salvando muchas vidas.

Waksman, otro científico que se dedicó al estudio de los antibióticos, definía a los antibióticos como compuestos producidos por microorganismos que ayudan a la destrucción de otros, Waksman fue el pionero en descubrir que gran parte de Actinomicetales filamentosos, que habitan el suelo son productores natos de compuestos antimicrobianos.

Waksman dedico 20 años desde 1940 al desarrollo de antibióticos, mismos que hasta hace unos años estaban presentes.

Recientemente se sabe que el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania ha mostrado un profundo interés en proporcionar fondos a Global Antibiotic Research and Development Partnership para acelerar el descubrimiento, el desarrollo y la entrega de antibióticos fáciles de conseguir para tratar las infecciones de las bacterias Gram-negativas, o en su caso desarrollar nuevos métodos que estén dirigidos a contribuir con una amplia eficacia en el tratamiento contra microorganismos, pero al mismo tiempo sean capaces de disminuir los efectos secundarios.

## 4.2 Resistencia

El descubrimiento de los antibióticos hizo que las probabilidades de apuntar un miembro superior o inferior a causa de alguna infección grave se hicieran menos probables, por lo que la muerte por alguna infección grave iba en descenso o, por ejemplo, antes del uso de los antibióticos, procedimientos importantes como la cesárea conllevaba riesgos de mortalidad demasiado altos. Con el tiempo las bacterias empezaron a desarrollar mecanismos que les permitían hacerles frente a los fármacos empleados para su eliminación (Calderón & Aguilar, 2016). Los principios activos ya no eran suficientes para poder contrarrestar los efectos de una infección. Hay evidencias sobre algunos datos donde se menciona que desde 1944, apenas unos años después del uso de la penicilina, se identificaron cepas de *S. aureus* resistentes este antibiótico.

La resistencia antimicrobiana está definida por la OMS como la capacidad de cambio de un microorganismo al enfrentarse contra agentes químicos ineficientes que no propician su eliminación (Yu et al., 2021). El problema conceptual de la resistencia es que las poblaciones bacterianas incluyen células que como consecuencia de errores que no son corregidos en el proceso de la replicación de ADN, contienen mutaciones que son capaces de dar ciertas ventajas selectivas en presencia de los antimicrobianos, es por eso que algunas mutaciones terminan produciendo mecanismos de resistencia (Muñoz-Hernández, 2016).

Los antibióticos eliminan a las bacterias sensibles por lo que el proceso de eliminación bacteriana implica activar genes que codifican polimerasas de baja calidad y termina siendo

un error en la replicación lo que resulta en la inhibición de la bacteria. La multirresistencia a nivel mundial se encuentra presente en algunos patógenos denominados ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter sp.* (Kamaruzzaman et al., 2019). Estos patógenos son designados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el informe en 2017 hace la descripción de 12 especies de bacterias las cuales son Gram Negativas que presentan resistencia a múltiples antibióticos, ya que crean nuevas formas de contrarrestar los antibióticos existentes, así como transmitir estos mecanismos a otras bacterias a nivel genético (Filatova et al., 2021). Estudios estiman que en el 2050 las tasas de mortalidad serán 10 veces más altas que en la actualidad (2022), pues las tasas de mortalidad y la identificación de cepas multirresistentes se incrementa exponencialmente. Por esta razón se empezaron a desarrollar productos novedosos que puedan ser clínicamente útiles en la búsqueda de nuevos antibióticos y alternativas de solución a esta gran problemática (Hover et al., 2018).

Existen diferentes mecanismos bioquímicos que provocan resistencia a los antibióticos, la más compleja es la resistencia antimicrobiana adquirida, la tabla 1 resume los mecanismos bioquímicos más frecuentes y sus mecanismos de acción.

De forma general, las moléculas de los fármacos se incorporan a las células bacterianas por difusión a través de porinas, mediante difusión a través de la bicapa lipídica y por auto captación; por ejemplo, los antibióticos betalactámicos y quinolonas son moléculas hidrófilas capaces de traspasar la membrana externa mediante las porinas que posee. Al disminuir la cantidad de porinas, existe una menor permeabilidad de los fármacos  $\beta$ -lactámicos y de las quinolonas, mecanismo que da origen a la resistencia en Bacterias Gram negativas (Upadhyya R et al., 2018).

Otro mecanismo de resistencia en contra de los antibióticos de tipo betalactámicos consiste en que, los microorganismos degradan las enzimas  $\beta$ -lactamasas las cuales tienen la función de modificar los aminoglucósidos, de tal modo que evitando esta función evitan la inhibición de la célula bacteriana (Muñoz-Hernández, 2016).



Sin embargo, con el paso del tiempo factores determinantes, han propiciado cambios en la estructura de las bacterias, mismos que tiene por objetivo el incremento de mecanismos efectivos de los microorganismos que propician un mal rendimiento de los antibióticos.

<b>Tabla 1. Mecanismos bioquímicos de resistencia (Muñoz-Hernández, 2016)</b>	
<b>Mecanismo Bioquímico</b>	<b>Método de acción</b>
Disminución de la permeabilidad.	Perdida o modificación de la estructura de las porinas.
Modificación del antimicrobiano.	$\beta$ -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos; acetiltransferasa de cloranfenicol.
Expulsión activa.	Bombas de expulsión activa.
Alteración, protección o hiperproducción de la diana.	Alteraciones de las topoisomerasas. Alteraciones del peptidoglucano en <i>Enterococcus</i> resistente a glucopéptidos. Metilasas ribosómicas. Proteína Qnr. Hiperproducción de dihidrofolato sintetasa.
Nuevas vías metabólicas.	Auxotrofismo de timina.

El aumento de los mecanismos de resistencia en microorganismos patógenos infecciosos es un desafío que presenta la medicina moderna, el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro salva vidas, sin embargo, como consecuencia de la mala prescripción de los antibióticos y de la automedicación, las infecciones que antes eran sencillas de tratar, ahora son complicadas, además entre otros malos hábitos como; la automedicación, la venta libre de antibióticos, un tratamiento inadecuado prescrito por un médico y el surgimiento de fármacos de tipo genéricos, contribuye al incremento de esta problemática. Aunque de inmediato se han propuesto soluciones efectivas, los estudios de investigación requieren inversiones de tiempo y económicas. Por lo que aún no se puede observar un grado de avance significativo, sin embargo, la biotecnología, la ingeniería genética, la química sintética, que

conlleva al estudio de los péptidos y los polímeros antimicrobianos son los temas con amplia oportunidad de estudio (Filatova et al., 2021).

### **4.3 Impacto Socioeconómico**

En 2016 la ONU en una Asamblea General de las Naciones Unidas, hizo observaciones sobre el incremento y persistencia de microorganismos resistentes a los antibióticos, en la cual se hizo un atento llamado a los líderes farmacéuticos para que se unieran a la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Una de las poblaciones más afectadas son los pacientes que poseen un sistema inmunológico comprometido, ya que son las personas que enfrentan las consecuencias, en cifras totales se cree que la resistencia antimicrobiana causa al año 10 millones de muertes por año (Yu et al., 2021).

Con el surgimiento de la resistencia antimicrobiana se ha dejado a la deriva la investigación de nuevos antimicrobianos, ya que los antibióticos de amplio espectro han dejado de ser eficaces contra las infecciones más frecuentes, por lo que grandes empresas, le dejaron el camino de la investigación a pequeñas y medianas empresas (Kamaruzzaman et al., 2019).

De cualquier forma, aun cuando las investigaciones se retomarán los nuevos antibióticos no pueden resolver el problema que actualmente existen (Yu et al., 2021). Con ello ha llegado una gran recesión para las industrias Farmacéuticas, obligando a cerrar plantas de empresas farmacéuticas, y haciendo más pequeña la línea de producción y destinando menos recursos, ya que implicaría tiempo y dinero que no están dispuestos a implementar.

En el ámbito hospitalario la problemática del incremento de la evolución microbiana se ve reflejada haciendo una estancia mucho más larga para los pacientes que adquieren infecciones nosocomiales (Yu et al., 2021).

El problema de AMR también es un problema de conexión multifactorial, en el que están implicados sectores agrícolas, salud humana y ambientales, ya que la circulación de las bacterias resistentes a los medicamentos puede ser a través del ganado, los alimentos, el agua, los hospitales, las personas, la ciudad etc., (Chandler, 2019).

## 5. Polímeros Antimicrobianos

Los polímeros son macromoléculas constituidas por monómeros unidos por enlaces covalentes, estos presentan diferentes características, pero en particular los que son de tipo antimicrobiano, es muy común que actúen garantizando la eliminación de los microorganismos patógenos, en la mayoría de veces el propio polímero posee la actividad antimicrobiana, sin embargo, existen rutas de síntesis en las cuales el polímero puede adquirir un antimicrobiano o propiedades que ayuden a potencializar su efecto.

En la categorización de los polímeros antimicrobianos se encuentran los polímeros naturales, sintéticos, entre otras categorías los polímeros antimicrobianos activos y los polímeros antimicrobianos pasivos, los polímeros antimicrobianos pasivos tienen la característica principal de evitar la adhesión de las bacterias al disminuir la adsorción de proteínas en su superficie, y por lo tanto se inactivan a las bacterias sin hacer interacción con ellas. En cambio, los polímeros antimicrobianos activos se caracterizan por están en contacto directo con el microorganismo.

Las bacterias al igual que los seres vivos han evolucionado con el único propósito de sobrevivir, sin embargo implementar agentes químicos no adecuados en la elaboración de fármacos y acciones como una prescripción médica no adecuada de los antibióticos ha generado que la selección natural, deje de serlo y se vuelva acelerada.

La química de los polímeros antimicrobianos se dirige a los patógenos principalmente a través de la interacción electrostática con las membranas celulares cargadas negativamente y existen varios grupos que ayudan a que los polímeros poseen actividad antimicrobiana como lo son aminas (primaria, secundaria y terciaria), sal de piridinio cuaternario, imidazol cuaternario, 1,2,3-triazol, fosfonio y sulfonio (Ren et al., 2016) ) mecanismo mediante el cual deslocaliza las cargas de la membrana para poder romperla y evitar la replicación de las mismas.

Dentro de la estructura de los polímeros antimicrobianos es importante tomar en cuenta el equilibrio anfifílico (ya que en la estructura de los polímeros se encuentran estructuras hidrofílicas e hidrofóbicas), presente ya que es necesario para la actividad antimicrobiana y la selectividad, donde la actividad antimicrobiana es referida como la toxicidad que impacta

en la bacteria, en cambio la selectividad es definida como la toxicidad sobre una bacteria específica sin afectar a las demás células (Arora & Mishra, 2018).

En el área de la investigación los resultados obtenidos sobre la aplicación de los polímeros resaltan que no dañan la célula mamífera y sobre todo tiene un efecto terapéutico prolongado (Filatova et al., 2021).

### **5.1 Estructura primaria de los polímeros antimicrobianos**

La estructura de los polímeros antimicrobianos está constituida por componentes catiónicos e hidrofóbicos, estos componentes son importantes ya que facilitan la unión de polímeros en la superficie de la membrana bacteriana y poder penetrar la membrana (Y. Yang et al., 2017).

El mecanismo presente es esencial para tener un buen desempeño antimicrobiano. Ya que se cree que la carga positiva y la estructura anfifílica les permite interactuar con los componentes cargados negativamente y las cadenas hidrofílicas de ácidos grasos en las membranas de los microorganismos (Filatova et al., 2021).

El mecanismo está constituido por la conformación de monómeros, los cuales presenta un enriquecimiento en las superficies de las membranas de los microorganismos de esta manera logran penetrar la bicapa lipídica (Y. Yang et al., 2017). Además, poseen poli-lisina que es capaz de servir como columna vertebral para mejorar la potencia de los antimicrobianos existentes.

Los polímeros antimicrobianos son abundantes en arginina, lisina y triptófano, el cual contiene residuos catiónicos e hidrofóbicos estos proporcionan actividad antimicrobiana (Arora & Mishra, 2018).

#### **a. Grupos catiónicos**

Los grupos catiónicos son los que facilitan la adsorción de polímeros catiónicos antimicrobianos en la superficie de las membranas antimicrobianas, ya que poseen los componentes principales que constituyen a los polímeros antimicrobianos, incluye los grupos de amonio, los iones de sulfonio y los iones de fosfonio, por lo que al adherirse a la superficie de la membrana bacteriana el grupo hidrofóbico penetran con mayor fuerza la bicapa lipídica,

esto a su vez penetra las membranas y provoca la inhibición bacteriana a través de la fuga del citoplasma (Y. Yang et al., 2017).

Los polímeros catiónicos o policationes son la combinación adecuada de cadenas catiónicas e hidrofóbicas, son compuestos antimicrobianos prometedores debido a que pueden adherirse a superficies de bacterias cargadas negativamente. Los polímeros sintéticos antibacterianos están conformados por grupos de amina primaria colgantes como fuente de carga catiónica en contraste con los grupos de sal de amonio cuaternario, estos pueden llegar a ser omnipresentes en los polímeros biocidas (Ergene et al., 2018).

Las cadenas policationicas se pueden combinar con otros componentes funcionales que pueden inhibir el crecimiento de bacterias, el mecanismo de acción se presenta cuando la adsorción de una capa cargada positivamente sobre una superficie de la membrana celular cargada negativamente a través de las interacciones electrostáticas, seguida del debilitamiento de la membrana celular por la difusión de una cadena alquílica lipofílica. Esto conduce a la pérdida de contenido citoplasmático y por consecuencia inhibición de la célula (Y. Yang et al., 2017).

Los grupos catiónicos en un polímero antimicrobiano pueden mejorar la interacción entre un polímero y la membrana bacteriana, sin embargo, cuando los grupos catiónicos se presentan de manera excesiva, el resultado es tener una baja hidrofobicidad, por lo que conlleva a la reducción de la eficacia antimicrobiana y aceleran la agregación de glóbulos rojos. De los grupos funcionales más comunes se encuentran grupos catiónicos a base de amonio y de iminio debido a sus síntesis simples y usos amplios ya que diversas investigaciones han utilizado una variedad de estructuras para hacer combinaciones eficientes sin embargo la densidad de la carga juega un papel clave en la determinación de la actividad antimicrobiana y además se prevé la actividad hemolítica.

#### **b. Grupos Hidrófobos**

Los grupos hidrófobos contienen alquilo lineal y cíclico, la longitud de la cadena facilita la agregación entre los polímeros. La principal función de los grupos hidrófobos es penetrar la membrana, de acuerdo con el tamaño y al diseño del monómero.

Posteriormente a la absorción en la membrana de los microorganismos, los grupos que pertenecen a los grupos hidrofóbicos de los polímeros catiónicos antimicrobianos pueden insertarse en la bicapa lipídica en la membrana de los microorganismos e interrumpirlo, después de la inserción procede a la fuga del citoplasma lo que lleva a la inhibición del crecimiento bacteriano. Por lo que el principal objetivo de los grupos hidrófobos suele usarse para penetrar en la membrana y la longitud que poseen se debe al diseño del monómero. Con base en la acción antimicrobiana disminuye a medida que la longitud de la cadena crece de 6 a 8, esto sucede debido a que en base de la cadena puede resultar en una cadena más hidrofóbica la cual hace una interacción emblemática con la cadena lipídica de la membrana de los microorganismos (Y. Yang et al., 2017).

#### **i. Tipos de grupos hidrófobos**

Los grupos alquilo lineales son los grupos que se ocupan en la mayoría de los grupos hidrofóbicos en la mayoría de los polímeros antimicrobianos catiónicos, además de estos se pueden incluir estructuras cíclicas, los polímeros que presenta tanto estructuras cíclicas como lineales contienen una mayor actividad antimicrobiana y un efecto hemolítico mucho más débil en comparación con los que solamente tienen grupos cíclicos similares (Y. Yang et al., 2017).

La actividad antimicrobiana se relacionó con la estructura de los ácidos resínicos e hidrofobicidad. Por lo tanto, los grupos hidrofóbicos cíclicos son potenciales candidatos para fabricar polímeros antimicrobianos catiónicos con una alta eficacia.

#### **ii. Longitud de la cadena de los grupos hidrófobos**

La longitud de cadena de los grupos hidrófobos son principalmente cadenas de alquilo hidrofóbicas y esta longitud de cadena a menudo afectan la actividad antimicrobiana del polímero, en proporción el alargamiento de la cadena puede resultar en una estructura más hidrofóbica que puede interactuar más fuertemente con la bicapa lipídica de las membranas microbiana, como resultado de este mecanismo se aumenta la actividad antimicrobiana.

La aplicación de la cadena se ve reflejada en varias desventajas en las cuales se encuentra que una de las estructuras hidrofóbicas superabundantes puede conducir a una intensa

agregación entre los polímeros, debilitando así su actividad biocida. Por otra parte, encontramos otra desventaja relacionada con el aumento de la actividad hemolítica. Por lo tanto, se debe optimizar la longitud de cadena de acuerdo con el grupo hidrofóbico. Es importante mantener un equilibrio óptimo entre la cationicidad y la hidrofobicidad para lograr una máxima actividad y una baja toxicidad (Arora & Mishra, 2018).

Un ejemplo claro de una longitud adecuada es, la actividad hemolítica del poliacrilato, poliacrilamidas y sus copolímeros que son preparados mediante la técnica de RAFT, son nanopartículas poliméricas de cadena única (SCNPS) que presentan una actividad excelente (Ergene et al., 2018).

## **5.2 Estructura secundaria de polímeros antimicrobianos**

Además de las estructuras primarias de polímeros antimicrobianos, sus estructuras secundarias pueden influir en la interacción que se tiene con la membrana bacteriana, regulando las diversas reacciones en el momento de las interacciones. Sin embargo, las estructuras secundarias de los polímeros catiónicos antimicrobianos se pueden formar a través de la conformación  $\alpha$ -helicoidal y mediante la conformación anfifílica global inducida por microorganismos (Y. Yang et al., 2017). Una vez que la estructura secundaria este bien definida se puede enriquecer la estructura hidrofóbica y la estructura de los grupos catiónicos esto con el fin de mejorar la actividad antimicrobiana que se presente.

La estructura primaria es la base de la estructura secundaria y la estructura secundaria es primordial para obtener una conformación eficaz para el polímero antimicrobiano por lo tanto comparten las dos estructuras la importancia.

### **a. Conformación $\alpha$ -helicoidal**

La conformación  $\alpha$ -helicoidal presente en las estructuras de los polímeros antimicrobianos es un factor que permite una interacción con la membrana de la bacteria (Filatova et al., 2021) está formada por un grupo carbonilo de un aminoácido unido por un puente hidrogeno al grupo amino de otro aminoácido que se encuentra situado cuatro lugares posteriores, lo que como resultado se observa una estructura rizada, las interacciones se deben a que los grupos R sobresalen de la hélice para posteriormente interactuar, esto sucede en los péptidos antimicrobianos naturales con una actividad antimicrobiana bastante importante, sin

embargo, para que esta función se lleve a cabo están involucradas interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas.

Como se mencionó anteriormente los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de los polímeros antimicrobianos se asignan a los lados opuestos de la hélice y se dividen en dos regiones diferentes una hidrofílica y la otra hidrofóbica.

De acuerdo con el mecanismo de acción en presencia de microorganismos patógenos, la región hidrofílica de los polímeros antimicrobianos posee cargas positivas altamente enriquecidas, estas se absorben fuertemente sobre la superficie de las membranas microbianas, posteriormente la región hidrofóbica tiende a insertarse en las membranas y así obtener la inhibición de los microorganismos. La precedencia de esta característica radica en la importancia del contenido de los siguientes aminoácidos: L-alanina, L-leucina, L-arginina y L-lisina (Filatova et al., 2021).

Además, se investiga cual es la participación que pueden llegar a tener un  $\beta$ -péptido de estructura  $\alpha$ -helicoidal (estructura que se puede observar representada en la figura 2), en la membrana celular. Lo único que se sabe de esta estructura hasta ahora es que este péptido no es considerado hemolítico, por esta misma característica se ha logrado optimizar un efecto bueno sobre ciertos microorganismos como lo son *E. coli*, *B. subtilis*, *E. faecium* y *S. aureus* (Y. Yang et al., 2017).

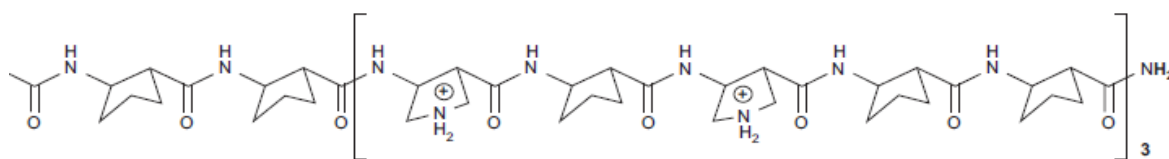


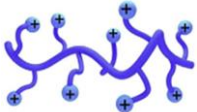
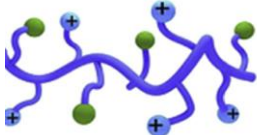
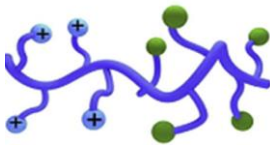

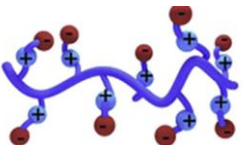
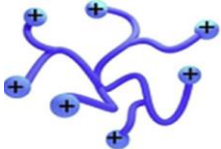
Figura 2. Representación esquemática de los  $\beta$  péptidos en la conformación  $\alpha$ -helicoidal (Y. Yang et al., 2017).

### 5.3 Topología

Se define topología a la forma en que se representa la estructura del polímero (Y. Yang et al., 2017). Con base en el concepto anterior de acuerdo con el diseño topológico que presenta la estructura, se pueden crear diferencias entre las estructuras pequeñas de los polímeros antimicrobianos y los polímeros antimicrobianos macromoleculares (Hazam et al., 2019).



La estructura topológica empieza en los diseños que presentan los monómeros, ya que ahí se puede diferenciar en la distribución espacial de estos grupos funcionales, se localizan también, las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas que se desplegaran en el polímero, de tal forma que repercutirá de manera directa en el mecanismo de acción contra la célula microbiana (Mayr et al., 2017).

<b>Tabla 2. Topología de diferentes tipos de polímeros antimicrobianos (Alfredo &amp; Rodríguez-Hernández, 2017)</b>	
<b>Topología</b>	<b>Estructura</b>
<b>2.1 Homopolímero:</b> Presenta en su totalidad cargas catiónicas.	 Un polímero en forma de cadena azul con múltiples grupos funcionales representados por círculos azules con un signo '+'.
<b>2.2 Copolímero aleatorio:</b> Presenta cargas catiónicas y moléculas hidrofóbicas.	 Un polímero en forma de cadena azul con grupos funcionales azules '+' y moléculas hidrofóbicas representadas por círculos verdes.
<b>2.3. Copolímero en bloque:</b> Existen en la presencia de moléculas hidrofóbicas y cargas catiónicas, sin embargo, no están intercaladas, si no seccionadas.	 Un polímero en forma de cadena azul con una sección de grupos funcionales azules '+' y una sección separada de moléculas hidrofóbicas verdes.
<b>2.4 Polímeros telequéricos:</b> Polímero que contiene dos cargas en los extremos.	 Un polímero en forma de cadena azul con un grupo funcional azul '+' en un extremo y una molécula hidrofóbica verde en el otro extremo.
<b>2.5 Polímeros zwitteriónicos:</b> Polímeros que contienen cargas aniónicas y cargas catiónicas.	 Un polímero en forma de cadena azul con grupos funcionales azules '+' y grupos funcionales rojos '-'.
<b>2.6 Polímeros ramificados:</b> Lo caracteriza tener un punto de unión entre sus grupos funcionales.	 Un polímero en forma de estructura ramificada azul con múltiples grupos funcionales azules '+'.

Debido a esta situación, se empezó a pensar en el diseño de métodos para modificar la estructura topológica de un antimicrobiano polimérico. Si la estructura no es estable entonces la actividad antimicrobiana se ve afectada, y se incorporan otras estructuras que proporcionen

la estabilidad, a estas estructuras se les llama copolímeros y pueden ser de tipo iónicos, o zwitteriónicos, telequélidos, aleatorios y de bloques estos últimos sirven para modular la actividad biológica (Mayr et al., 2017).

Existen alternativas como lo son los homopolímeros; estos son polímeros que tienen una estructura monomérica repetida, se representan de diferentes maneras los más importantes son los que se denominan egocéntricos y los que son fácilmente anfifílicos y que presentan una buena actividad antimicrobiana (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017). Además de estas estructuras también pueden incluirse grupos como; polímeros ramificados, iónicos, zwitteriónicos, telequélidos, copolímeros aleatorios y copolímero en bloque.

En la tabla 2 se hace una descripción sobre las estructuras antes mencionadas, a continuación, se hace breve reseña sobre las estructuras más empleadas; por ejemplo, los polímeros que son telequélidos (Tabla 2, 2.4) son muy reactivos gracias a que, en ambos extremos, son sintetizados a partir de polimerización viva. Los polímeros zwitteriónicos (Tabla 2, 2.5) han surgido como nuevos antimicrobianos, la principal característica consiste en que poseen unidades monoméricas cargadas que tienen simultáneamente una carga positiva y negativa, lo que tiene como efecto una carga neta neutra (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).

## **6. Síntesis de polímeros Antimicrobianos**

Los procesos más acertados para obtener polímeros antimicrobianos están basados en la interacción que se tendrá con la envoltura exterior de las diferentes células bacterianas y a continuación se describen los más importantes.

### **6.1 Síntesis mediante monómeros antimicrobianos**

Es una de las principales rutas de obtención, ya que se obtienen mediante la polimerización de monómeros que contienen grupos funcionales antimicrobianos como; hidroxilo, carboxilo o amino. Posteriormente se modifica la estructura final del polímero mediante una reacción de post polimerización (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

De acuerdo con este último paso se hace una modificación con el enfoque de mantener el peso molecular del polímero, pues es importante tener en cuenta que de acuerdo con el mecanismo de acción del agente activo tales como el agotamiento del suministro de alimento

bacteriano o la ruptura de la membrana bacteriana, la polimerización puede aumentar o reducir (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

Las técnicas de polimerización por radicales de transferencia atómica y por polimerización por transferencia de cadena de fragmentación por adición reversible, son los más utilizados ya que al ser empleados estos mecanismos se obtienen los copolímeros de bloques anfifílicos y varios polímeros con características tipológicas específicas. Para encontrar un balance hidrofílico/hidrofóbico.

En primera instancia se presenta la síntesis mediante monómero de agregación en el cual el polímero se co-polimeriza aleatoriamente utilizando dos monómeros en el cual una parte de ellos es polar y el otro es catiónico.

Otra forma de obtener polímeros es mediante el “método de síntesis anfifílico”, esta técnica se basa en la obtención de un polímero a partir de un monómero que tiene una parte no polar y una parte catiónica.

Se ha descrito esta técnica para la síntesis de polímeros antimicrobianos cuyo método consiste en la obtención de un polímero a partir de monómeros que poseen una cadena de alquilo unida a una carga positiva.

Una de las ventajas que presenta este tipo de conjugados en la industria farmacéutica es que los polímeros de tipo acrílico en productos farmacéuticos actúan como compuestos activos, y estos a su vez pueden co-polimerizar para variar la concentración del principio activo, además de preparar diferentes funcionalidades hidrofílicas/hidrofóbicas en el fármaco polimérico conjugados para diferentes propósitos en la industria farmacéutica. Es importante tomar en cuenta que los polímeros antimicrobianos están diseñados para que las propiedades sean degradables del material antimicrobiano, ya que minimizan o evitan los efectos secundarios causados por la retención prolongada del cuerpo humano (Arora & Mishra, 2018).

## **6.2 Síntesis mediante la adición de agentes antimicrobianos**

La adición de agentes microbianos a los polímeros es útil para combatir infecciones bacterias patógenas resistentes a los antibióticos, existen dos tipos de agentes antibacterianos los

orgánicos y los inorgánicos. Los agentes antibacterianos orgánicos están representados por antibióticos y compuestos orgánicos complejos, mientras que para los inorgánicos se trata sobre sales o iones metálicos (Malachová et al., 2016).

Por ejemplo; los biocidas son agentes microbianos que poseen efectos, tanto bactericidas como bacteriostáticos, estos son empleados en recubrimientos de materiales o bien en la matriz polimérica, los biocidas más útiles son los biocidas de bajo peso molecular tales como el clorhidrato de fenol, derivados de isotiazolona, que liberan N-halaminas. Adicionalmente en los materiales poliméricos pueden ser impregnados con antibióticos, compuesto de amonio cuaternario, iones de plata y/o yodo con el fin de ser liberados a través del tiempo para poder eliminar los microorganismos (Malachová et al., 2016).

El primer paso consiste en sintetizar el polímero y el segundo incluye la modificación con grupos activos, los monómeros que forman la columna vertebral de los homopolímeros o copolímeros incluyen cloruro de vinil bencilo, metacrilato de metilo, eter-2-cloroetilvinílico, alcohol vinílico y anhídrido maleico. Los polímeros se activan mediante el anclaje de los grupos antimicrobianos, tales de fosfonio, sales de amonio grupos fenol, mediante cuaternización o sustitución de cloruro (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

## **7. Factores que afectan la actividad antimicrobiana**

Existen muchos factores que afectan el desempeño sobre la actividad antimicrobiana y el mecanismo de actividad, como lo es el peso molecular, la longitud entre el sitio activo y el polímero, el equilibrio hidrofílico e hidrofóbico y la naturaleza de los contraiones (Kenawy et al., 2007).

La mayor actividad antimicrobiana de los polímeros puede explicarse como una contribución en el proceso bactericida, esta explicación es más específica cuando se hace la descripción de los procesos biocidas catiónicos. En primera instancia se tiene la adsorción sobre la superficie celular bacteriana, para poder así presentar una difusión a través de la pared celular, de esta manera se obtiene una adsorción sobre la membrana citoplasmática hasta llegar a la lisis de la membrana citoplasmática, seguido de esto se tiene la fuga de la membrana citoplasmática con el propósito de llegar a la inhibición celular (Timofeeva & Kleshcheva, 2011). Una característica que hace referencia al equilibrio

hidrofílico/hidrofóbico de los polímeros antimicrobiano es la anfifilicidad que puede llegar afectar la selectividad hacia las células. Como se mencionó la fracción hidrófila está cargada positivamente, mientras que la cadena hidrofóbica suele ser una cadena alquílica, por lo tanto, la carga positiva que se encuentra presente en los polímeros antimicrobianos interactúa con la carga negativa que se encuentra en las membranas bacterianas.

Una de las desventajas que se presenta es que cuando el residuo hidrofílico es más grande, el copolímero se une adecuadamente a la membrana celular sin embargo cuando el resto hidrófobo es muy grande, los polímeros son tóxicos para todas las células y se pierden la selectividad, a continuación, se muestran en la figura 3 el método de acción correcto por parte de los copolímeros con una estructura adecuada de bloque y la estructura alternada, pues esto ayuda a la efectividad del método.

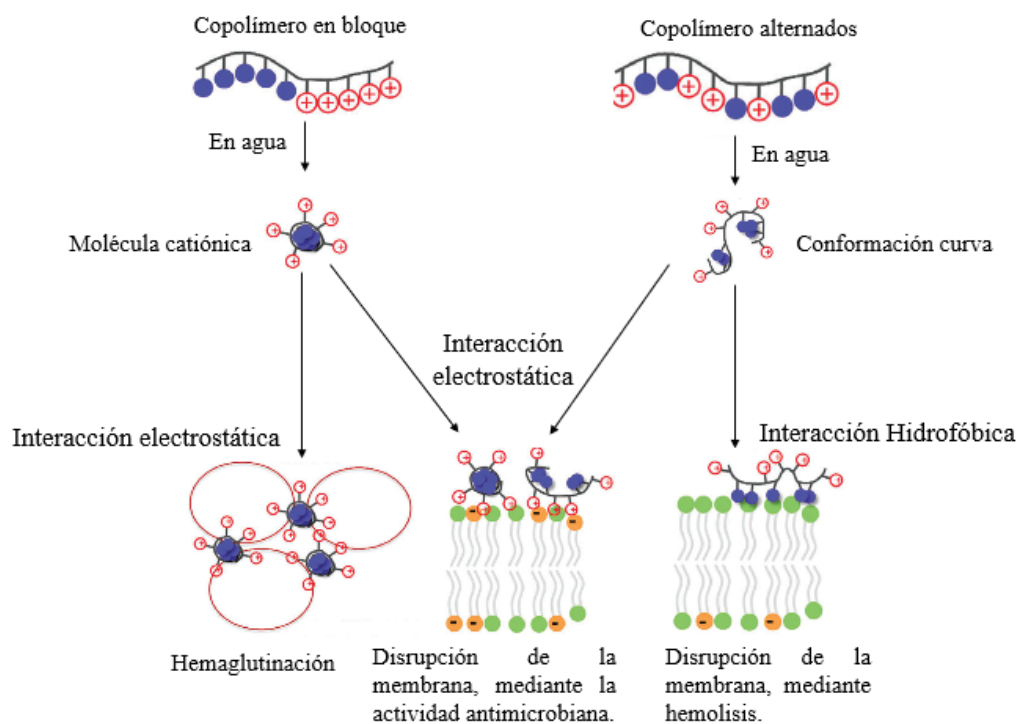


Figura 3. Interacción entre las membranas bacterianas y los copolímeros de acuerdo con su estructura. (Pham et al., 2022).

Por lo tanto, la reacción hidrofoba se relaciona directamente con la toxicidad que estos materiales puedan ocasionar, ya que la longitud de la parte alquílica del polímero y tiene un efecto en la actividad antimicrobiana y selectividad de los polímeros biológicos. ya que al

aumentar la cadena alquílica aumenta la hemólisis celular. La hidrofobicidad excesiva causa alta toxicidad y poca solubilidad, mientras que las polimerizaciones con hidrofobicidad baja no llegan a ser antimicrobianas ya que poseen una alta actividad antimicrobiana (Ergene et al., 2018).

Por ello es fundamental encontrar un equilibrio adecuado entre las fracciones hidrofílicas e hidrofóbicas. Un polímero antimicrobiano ideal alberga un brazo catiónico, bajo nivel de lipofilia y bajo peso molecular, probablemente incurriría en una actividad antibacteriana adecuada contra las bacterias Gram positivas, con una actividad mínima de hemólisis, no obstante, existen también los grupos funcionales específicos, estos pueden llegar a alterar la potencia, la selectividad y los mecanismos de los polímeros antimicrobianos sintéticos (Arora & Mishra, 2018).

Cuando el peso molecular se modifica, también se modifica el efecto antimicrobiano, un peso molecular bajo hace que se potencialice el efecto antimicrobiano, este efecto es similar al peso molecular que tienen los polímeros antimicrobianos naturales, cuando el peso aumenta, el efecto antimicrobiano se verá desestabilizado.

### **7.1 Efecto del peso molecular**

La interacción entre los polímeros y los microorganismos está en función de las cargas que presentan las polimerizaciones lo que sugiere que los pesos moleculares altos dan una mejor selectividad, debido a las fuerzas de atracción electrostática. La mejora sobre la actividad antimicrobiana se obtiene a partir del aumento de la cadena hidrófoba, esto con el fin de penetrar la membrana lipídica de las paredes celulares (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).

Sin embargo, con el aumento del peso molecular otros parámetros se vuelven importantes, como la solubilidad, la difusión, la agregación en el medio biológico, la barrera de la pared celular y el incremento de actividad hemolítica, etc.

El peso molecular es importante en la determinación de las propiedades antimicrobianas. Ikeda es un reconocido autor en el campo de la investigación de los polímeros antimicrobianos, en conjunto con otros investigadores, han tenido interés sobre la actividad

antimicrobiana en: homopolímeros de poliacrilatos y polimetilacrilatos con grupos biguanida de cadena lateral y sus copolímeros de acrilamida (Kenawy et al., 2007).

Dentro de los hallazgos más relevantes se encuentra que la acción biocida del acrilato de polimetilo con grupos biguanidas de cadena lateral contra *S. aureus* fue relacionado con el peso molecular  $5 \times 10^4$  y  $1.2 \times 10^5$  Da, este peso es óptimo para la acción requerida, cuando el peso molecular es menor a  $5 \times 10^4$  Da la propiedad antimicrobiana aumentó, por otro lado, la actividad antimicrobiana disminuye considerablemente con el aumento del peso molecular del polímero por encima de  $1.2 \times 10^5$  Da. La dependencia de estas características radicó sobre la base de la permeabilidad a través de la pared celular. Sin embargo se demostró que los polímeros con sales de amonio que actúan contra *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *A. aerogenes* y *P. aeruginosa* tienen poca dependencia del peso molecular (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

Por lo tanto el peso molecular de los monómeros afecta directamente en la adsorción de la superficie celular bacteriana, sin embargo si estos poseen un peso molecular bajo, se puede recurrir a la formación de policationes (estructuras que presentan varios grupos cargados positivamente) así la adsorción de los policationes sobre la superficie bacteriana cargada negativamente tendrá lugar en mayor medida que la de los cationes monoméricos, por lo tanto, la adsorción sobre la superficie celular bacteriana se potencializa para mejorar a los polímeros, en comparación con el de los monómeros. Existen 2 comparaciones en las que se pone a prueba los biocidas policationes los cuales aumenta el peso molecular y aumenta la actividad antimicrobiana, los biocidas que son dendríticos poseen propiedades antimicrobianas, aunque poseen un peso menor en comparación con los polímeros antimicrobianos comunes, esto sucede gracias a que su estructura está formada por varios grupos funcionales (Gonzalo & Ángeles, 2011). De acuerdo con lo anterior se demuestra la importancia del peso molecular de los polímeros antimicrobianos, en la mayoría de las investigaciones indicaron que los polímeros con un peso molecular de  $5 \times 10^4$  a  $9 \times 10^4$  Da no tienen ningún problema para difundirse a través de la membrana cuando se trata de bacterias Gram positivas, sin embargo, como las bacterias Gram negativas poseen doble membrana es un proceso más complicado (Kenawy et al., 2007).

## 7.2 Anfifilicidad

Hace referencia al equilibrio hidrofílico/hidrofóbico de los polímeros antimicrobianos. La anfifilicidad puede llegar a afectar la selectividad hacia las células microbianas, ya que el polímero interactúa con la pared celular (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017). Como ya se mencionó la fracción hidrófila está compuesta por monómeros catiónicos, mientras que la cadena hidrofóbica suele ser una cadena alquílica.

La anfifilicidad proporciona al polímero antimicrobiano; un efecto antimicrobiano alto, además de evitar la toxicidad en las células mamíferas y ayudar al polímero a ser soluble. Los polímeros antimicrobianos interactúan con las membranas celulares predominantemente a través de la interacción hidrofóbica, con las colas hidrofóbicas de los lípidos de la membrana, además, es importante encontrar un equilibrio anfipático adecuado para mantener la estabilidad de los polímeros en ambiente acuoso, y de esta forma mantener la función del polímero (Ren et al., 2016). Se ha observado, además, que cuando el resto hidrofílico es más grande el copolímero se une adecuadamente a la membrana celular, pero cuando el resto hidrofóbico es muy grande, estos polímeros son tóxicos para las células eucariotas y se pierden la selectividad.

Por lo tanto, la fracción hidrofóbica se relaciona directamente con la toxicidad que estos materiales puedan proporcionar, ya que la longitud de la parte alquílica tiene un efecto en la actividad antimicrobiana y selectividad de los polímeros biológicos. Ya que al aumentar la cadena alquílica aumenta la hemólisis celular, por el contrario si se presenta una hidrofobicidad demasiado baja no presenta una actividad antimicrobiana adecuada y de igual modo se fomenta la hemaglutinación, un ejemplo se puede apreciar en la figura 4 pues el poli(metacrilato) posee 40 % de cadenas laterales de metilo y 60 % cadenas laterales de amino etilo lo cual proporciona una actividad antibacteriana adecuada y una toxicidad hemolítica mínima, se aprecia además, cuando un homopolímero catiónico contiene 0 % de cadenas laterales de metilo la efectividad se reduce ante la presencia de microorganismos como *E.coli*, otro ejemplo son los copolímeros con un 70 % de cadenas laterales de metilo estos son altamente hemolíticos y poco solubles (Ergene et al., 2018). Por lo tanto, es fundamental encontrar un equilibrio adecuado entre las fracciones hidrofílicas e hidrofóbicas.



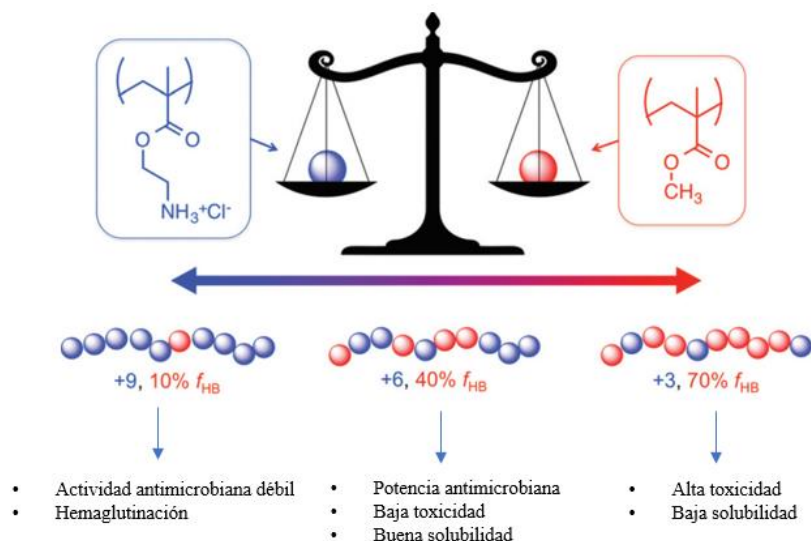


Figura 4. Balance anfifílico (Ergene et al., 2018).

Como se mencionó antes un polímero antimicrobiano ideal contiene un bajo nivel de lipofilicidad y como consecuencia una actividad antibacteriana adecuada contra bacterias Grampositivas sin embargo los grupos funcionales específicos alteran los mecanismos de los polímeros antimicrobianos sintéticos.

Mediante la alquilicidad se ha logrado inducir la hidrofobicidad, la longitud optima de las unidades de alquilo suele ser diferente de acuerdo al tipo de polímero que lo contenga, ya que las cadenas alquílicas de 6 a 12 carbonos proporcionan una potente actividad antimicrobiana, por ejemplo, el copolioxetano de amonio cuaternario presenta una máxima longitud de 12 cadenas, presentando alta efectividad, al atacar las membranas celulares de los microorganismos (Ren et al., 2016).

### 7.3 Efecto del contraión

El efecto de contraión está constituido por una especie iónica que acompaña a otro ion con carga opuesta para asegurar la electroneutralidad. Llevando este concepto a la práctica se investigó la reacción del polímero: poli[tributil-(4-vinilbencil)-fosfonio] contra *S. aureus* en el cual, en la estructura principal era afectada por la presencia de contra-aniones (es decir las cargas presentes eran negativas por lo que la actividad antimicrobiana se veía limitada en la interacción con la membrana microbiana), esto sucede porque el efecto que presenta un contra anión es muy bajo, sin embargo el panorama cambia para aquellos polímeros que

presentan una actividad antimicrobiana alta como resultado de la disociación a iones libres (Kenawy et al., 2007).

Los contra-aniones tienen un efecto sobre la actividad antimicrobiana, sin embargo el efecto más importante es cuando la solubilidad de los polímeros principales se ve disminuida, a continuación se mencionan de mayor a menor los grupos que pueden presentar efectos según sea el caso sobre los polímeros antimicrobianos; cloruro > tetrafluoruro > perclorato > hexafluorofosfato (Kenawy et al., 2007), saber las propiedades de los componentes de los polímeros antimicrobianos hace una conjunta solución para ayudar a la solubilidad de los polímeros y mejorar la estructura de los mismos.

#### **7.4 Efecto de la cadena alquílica y la longitud**

Se tienen registros que entre los años 1950 y 1960 se empleaban monómeros de cadena alquílica la cual tenía la característica de ser corta, pero emplear este tipo de monómeros como consecuencia traía inflamación crónica y citotoxicidad para los pacientes en los que eran empleados, sin embargo años más tarde entre 1970 y 1980 se comenzaron los estudios correspondientes para reducir los efectos adversos y potencializar los efectos terapéuticos pero no fue hasta 1998 cuando FDA (Food and Drug Administration) aceptó utilizar monómeros con cadena alquílica larga, para aplicaciones médicas (Ren et al., 2016).

Mientras que la longitud de la cadena se relaciona directamente a la interacción que tiene el polímero y la membrana citoplasmática ya que existe una dependencia en base a la permeabilidad de la membrana citoplasmática, aunque también existen reportes donde indican que la cadena aumenta la interacción con los microorganismos al incorporar segmentos hidrófobos mediante cuaternización (Freitas et al., 2017).

En recientes investigaciones se descubrió que la actividad antimicrobiana de los polímeros contra *E. coli* aumentó, conforme aumentó la cadena alquílica en combinación con la longitud de los grupos fosfonio, sin duda se hace referencia a que las propiedades que poseen son atribuibles a los sitios de doble enlace para la superficie los cuales tienen afinidad de enlace (Kenawy et al., 2007).

## 7.5 Actividad Hemolítica

La actividad hemolítica es la capacidad que tienen el polímero antimicrobiano en lisis eritrocitos, por lo que se ha estudiado la modulación de las propiedades que poseen los polímeros antimicrobianos en su mayoría los que presentan grupos de amina cuaternaria las cuales se investigan si poseen actividades hemolíticas o llegaran a presentar toxicidad para algunas células eucariotas. Estas investigaciones incluyen la biocompatibilidad del polímero con la aplicación biomédica que se realiza. Tew y su equipo de investigación aseguran que la selectividad del polímero antimicrobiano se origina a partir de la envoltura externa de los microorganismos, es decir que no promueven la interacción con las células mamíferas y por consecuencia se evita la actividad hemolítica (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

*S. aureus* y *E. coli* son los microorganismos de mayor incidencia clínica, se comprobó que a concentraciones de 10 µg/mL, 30 µg/mL y 500 µg/mL de ciertos polímeros de tipo antimicrobianos como dosis terapéutica no causan actividad hemolítica y son las concentraciones más recomendables para emplear (Marquardt et al., 2018).

## 8. Mecanismo de efecto antimicrobiano

Los mecanismos de acción de los polímeros antimicrobianos dependen en su mayoría de la composición de la pared celular, membrana celular, y componentes intracelulares, además las bacterias poseen estructuras como capsulas o flagelos, pilis y esporas. En este sentido, se usa el conocimiento de la estructura de las bacterias para desarrollar formulaciones en las que los polímeros antimicrobianos inducen daño selectivo en las bacterias, disminuyendo su viabilidad, pero de igual forma se busca que no exista un efecto tóxico para las células eucariotas.

### 8.1 Efecto en la anatomía de las bacterias Gram positivas

La anatomía de las bacterias Gram positivas está constituida por la membrana citoplasmática rodeada de una envoltura dura y rígida llamada pared celular, además las bacterias Gram positivas, contienen peptidoglicano, este es el encargado de dar color en la identificación que se hace mediante la tinción de Gram, pues provoca la retención del colorante cristal violeta (Upadhya R et al., 2018).

Una característica importante presente en la pared celular de los microorganismos es la carga negativa y la presencia de cationes divalentes  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+}$ . Por otro lado es importante la estabilidad de la pared celular en las bacterias Gram positivas, esta esta proporcionada por las moléculas de ácido teicoico y lipoteicoico presente en las bacterias Grampositivas, éstas moléculas se consideran blancos adecuados, dada su capacidad para la formación de enlaces con los polímeros antimicrobianos (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

Las bacterias Gram positivas presentan la característica de formar un Biofilm cuando la infección está en una etapa avanzada, la formación de este depende de las condiciones ambientales, pero el microorganismo posee proteínas que ayudan a construir dicha estructura, emplea como principal herramienta las adhesinas intracelulares producidas por polisacáridos, aunado a esto se detectó que otras proteínas como SpA (Proteína A presente en *S. aureus*), FnBP (proteínas de unión a fibronectina) y Bap (proteínas asociadas a biopelículas) se hacen presentes en un Biofilm (Ruhel & Kataria, 2021).

## **8.2 Efecto en la anatomía de las bacterias Gram negativas**

Las bacterias gram negativas poseen doble membrana; la primera es una membrana citoplasmática que está rodeada por una segunda membrana lipídica llamada membrana externa (ME) (Upadhya R et al., 2018). El espacio entre la membrana externa y la pared celular se llama periplasma. La principal característica de estas bacterias es que no contienen peptidoglicano por lo tanto no se tiñen de safranina en la tinción de Gram. Sin embargo, las bacterias Gram positivas y las bacterias Gram negativas contienen membrana citoplasmática, estructurada por bicapas de fosfolípidos; estos incluyen lípidos aniónicos de cardiolipina, fosfatidilglicerol y fosfatidilserina, esta es la diferencia en células de mamíferos que contienen lípidos zwitteriónicos de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y colesterol, estos lípidos son importantes ya que fomentan la unión con los polímeros antimicrobianos.

Sin embargo, se sabe que las membranas de las bacterias Gram negativas son muy estables y funcionan como barreras impermeabilizantes para las moléculas hidrofóbicas además de que contienen porinas en la membrana externa impidiendo el paso de activos farmacéuticos. Por lo anterior cuando la bacteria prolifera por un largo tiempo sobre la superficie donde se encuentra adherida empieza la formación de un Biofilm, mismo que contiene vesículas

protectoras de transporte, que transportan y liberan; toxinas, enzimas y ADN. Las vesículas de membrana están involucradas promueven la supervivencia de la bacteria de múltiples maneras especialmente en condiciones de estrés (Ruhul & Kataria, 2021).

Los grupos catiónicos de los polímeros antimicrobianos interactúan preferentemente con la membrana bacteriana cargada negativamente lo que hace posible la inhibición selectiva de bacterias, a través de la absorción en la membrana bacteriana y las interacciones electrostáticas (Cui et al., 2022). Los polímeros antimicrobianos alteran la integridad de la membrana por varios mecanismos. La integridad de los poros y la disrupción inespecífica de la membrana son los modos de acción más comunes.

Son importantes los lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas ya que los enlaces son posibles gracias a la estructura funcional polar hidrofílico con carga catiónica y la parte hidrofóbico no polar hidrocarbonado de los polímeros antimicrobianos (Cui et al., 2022).

Los polímeros y copolímeros, proporcionan propiedades para el ensamblaje que se presentan en la superficie de las membranas además ayudan a la capacidad de adsorción, absorción y una alta afinidad de unión por las células bacterianas mejorada por una alta lipofilidad, que pueden resultar en daños efectivos en la organización estructural y la integridad que proporcionan a las membranas celulares (Cui et al., 2022).

### **8.3 Dirigido a la Membrana citoplasmática**

La membrana citoplasmática es la capa que mantiene el contacto directo de las bacterias con el medio externo, muchos polímeros catiónicos se unen a las bacterias a través de la atracción electrostática de la bacteria celular, además ayuda la interacción hidrofóbica en la cola de los lípidos, lo que trae como consecuencia el daño a la membrana celular, cuando la membrana está dañada suele ser difícil que los microorganismos hagan la reparación de esta (Qiu et al., 2020).

Para que la interacción suceda entre los microorganismos y los polímeros estos deben ser catiónicos es decir que contengan grupos funcionales con carga positiva como amina y guanidina, mientras que las membranas bacterianas tienen cargas negativas en condiciones normales. Por lo anterior los polímeros antimicrobianos poseen un sistema macromolecular

catiónico que es la región hidrófila/hidrofóbica (a esta región se le conoce como agente activo) la región hidrofóbica, esta interactúa con los lípidos de la membrana. Mientras que los extremos hidrofílicos de las moléculas forman poros en la membrana citoplasmática (Qiu et al., 2020).

#### **a. Modelo poro toroidal**

El modelo de poro toroidal se define como una superficie generada por una curva cerrada al girar alrededor, ya que en este modelo los péptidos se agregan y se insertan e inducen la monocapa de lípidos (Muñoz & Groot, 2015). El primer paso es la unión del polímero antimicrobiano a los lípidos de la membrana bacteriana, cuando los péptidos se orientan de tal manera que las cadenas hidrofílicas del péptido en el extremo que forma parte del carbono interactúan con los grupos fosfo. El extremo amino hidrofóbico interactúa con el núcleo de la membrana. Lo que da como resultado la agregación de los péptidos. Después de haberse agregado los péptidos comienzan a incrustarse en la interfaz, aumentando las fluctuaciones de las cabezas de los lípidos con respecto a la membrana normal (Sengupta et al., 2008).

Finalmente se forma un “poro de agua” debido a la conexión que existe entre la membrana y los péptidos incrustados, posteriormente los péptidos y las moléculas de lípidos se mueven a través de la membrana causando que el poro se relaje en una forma toroidal, de ahí el nombre (Sengupta et al., 2008).

#### **b. Interacción electrostática**

La interacción entre un polímero antimicrobiano y un microorganismo sucede por tres maneras diferentes primero por simple atracción de cargas opuestas; segundo por interacción de cargas opuestas junto con penetración del polímero antibacteriano en la bicapa; y tercero por la interacción de cargas opuestas con interrupción completa de la membrana (Victoria & Solís, 2020).

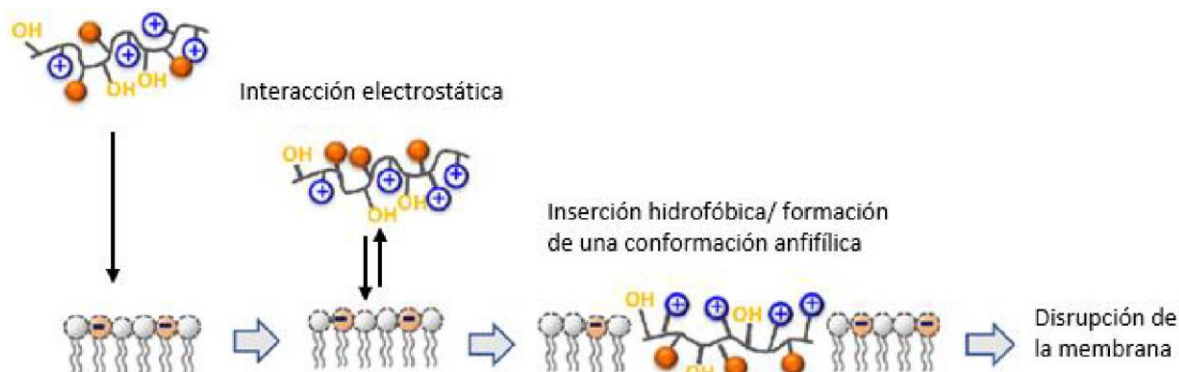


Figura 5. Mecanismo de acción de un polímero antimicrobiano Vs una membrana citoplasmática perteneciente a un microorganismo patógeno (Victoria & Solís, 2020).

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 desnaturizando las proteínas y enzimas bacterianas y evitando de este modo una infección (ver figura 5). No obstante, el ión amonio cuaternario presenta una alta actividad hemolítica y una baja actividad antibacteriana en comparación con los demás grupos amonio (Victoria & Solís, 2020).

#### 8.4 Dirigido a la inhibición de la síntesis de la pared celular

La pared celular está compuesta por peptidoglicanos, los cuales están encargados de dar soporte a la bacteria para mantener la morfología, las capas de peptidoglicano están compuestas por N-acetil glucosamina y ácido N-acetil murámico conectado por enlaces  $\beta$ -1,4 glucosídicos. Mediante cadenas peptídicas el glicano y estos forman enlaces estables.

Los iones metálicos presentes en la pared celular de las células microbianas son esenciales para la estabilidad y la supervivencia los compuestos que poseen capacidad quelante pueden complejar esos metales produciendo la inhibición de la bacteria. La inhibición de la bacteria se atribuye directamente con la capacidad quelante de la molécula y a las interacciones hidrofóbicas (Victoria & Solís, 2020).

##### a. Inhibición de la síntesis del péptido II

El lípido II es el precursor esencial para la biosíntesis de peptidoglicano, este a su vez es el objetivo de los polímeros catiónicos para evitar la síntesis de la pared celular.

El primer paso para obtener el péptido II es el ensamblaje de la subunidad de la pared celular comienza en el lado citoplásmico de la membrana plasmática de la célula, donde el pentapéptido UDP-MurNAc se acopla al fosfato de bactoprenilo para producir el lípido I. A continuación, el acoplamiento del azúcar GlcNAc por la proteína asociada a la membrana periférica MurG produce Lípido II.

El lípido II es sintetizado en el citosol de la bacteria y es transportado a la membrana mediante obturadores de lípidos y flipasa, por lo tanto, se puede inhibir la síntesis de la pared celular, Por lo tanto, las moléculas que pueden dirigirse a los obturadores de lípidos II también pueden inhibir la síntesis de la pared celular (Qiu et al., 2020).

En la actualidad se sabe que el uso de la daptomicina (antibiótico) ayuda a la formación de poros sobre la membrana citoplasmática de la bacteria, ya que inhibe la síntesis de la pared celular, mediante la eliminación de las proteínas que ayudan a la síntesis de lípido II (Qiu et al., 2020).

## **8.5 Dirigido a las moléculas intracelulares**

Una vez que los polímeros antimicrobianos lograron penetrar la membrana citoplasmática, se albergan en el citosol, provocando cambios o interrumpiendo procesos de replicación mediante la inhibición de las moléculas intracelulares y un de ellas es el ADN. El daño al ADN afectara la síntesis y la replicación.

La síntesis de las proteínas ocurre en el ribosoma de las bacterias, y los péptidos antimicrobianos interactúan con el ribosoma para inhibir el inicio de la traducción, lo que termina en la inhibición de la síntesis bacteriana.

### **a. Cadena de transporte de electrones (ETC)**

La cadena de transporte de electrones (ETC) en el citoplasma bacteriano encargado de una serie de procesos como la respiración bacteriana, antitoxinas y absorción de nutrientes la acción que ejerce el polímero antimicrobiano está basado en atacar la menaquinona que es el



principal obturador en el ETC, el daño que se causa en el ETC, puede generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca daños en el ADN y en las proteínas.

## 8.6 Modificaciones sobre la superficie de los polímeros antimicrobianos

La modificación sobre los materiales está pensada en evitar la adhesión de las bacterias y la adsorción de las proteínas, ya que los polímeros ordinarios no poseen actividad antimicrobiana por eso es importante hacer la modificación correspondiente para poder obtener el resultado que se desea (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017). Para evitar la adhesión de las bacterias sobre la superficie se debe considerar grupos funcionales repelentes que pueden anclarse o adsorberse en la superficie de los polímeros.

## 9. Tipos de polímeros Antimicrobianos

### 9.1 Polímeros pasivos

Se denomina polímeros pasivos a los polímeros que no interaccionan con los microorganismos, evitan así la adhesión de las bacterias, estos polímeros son mayoritariamente hidrófobos, con carga negativa y energía superficial muy baja (Huang et al., 2016). De los polímeros más comunes se encuentra el polietilenglicol que es un polímero que demuestra los efectos antimicrobianos al evitar la adsorción de las proteínas y la adhesión de las bacterias, describe algo de su uso y aplicación. En la tabla 3 se presentan ejemplos de polímeros pasivos, una breve descripción y un ejemplo de bacterias contra las que se han empleado.

<b>Tabla 3. Tipos de Polímeros antimicrobianos pasivos con características importantes en su uso y las bacterias objetivo (Huang et al., 2016).</b>		
<b>Polímeros pasivos</b>	<b>Descripción</b>	<b>Objetivo</b>
Polietilenglicol	Evita la adhesión de proteínas y células.	<i>S. aureus, E. coli y P. aeruginosa</i>
Poli (metacrilato de sulfobetaina)	Provocan resistencia a la adsorción a las proteínas y a la adhesión bacteriana.	<i>S. epidermis y P. aeruginosa</i>
Poli(2-metil-2-oxazolina)	Evita la acumulación de películas en la superficie, se comporta como bloque	<i>E. coli</i>

	hidrofílico, lo que permite la penetración de la membrana celular de las bacterias.	
Suero de Albumina	Inhiben el crecimiento bacteriano con la combinación de albúmina-glicerol y suero-glicerol después de 24 horas de la presencia de bacterias.	<i>B. subtilis</i> y <i>E. coli</i>
Polifenoles	Eficacia contra las bacterias periodontales.	<i>S. mitis</i> , <i>F. nucleatu</i> y <i>P. gingivalis</i>

## 9.2 Polímeros activos

Los polímeros activos se describen como los polímeros que hacen una interacción directa con los microorganismos patógenos para empezar así su inmediata destrucción mediante varios mecanismos (Arora & Mishra, 2018).

Los polímeros activos que presentan estas características están relacionados principalmente con amonio cuaternario cargado positivamente que este actúa con la pared celular y destruye la membrana citoplasmática, lo que provoca como consecuencia la ruptura de la membrana citoplasmática y por ende la exposición de los componentes intracelulares, y la inhibición celular (Huang et al., 2016). En la tabla 4 se puede apreciar a detalle una descripción de los polímeros activos más importantes y sus características más significativas.

<b>Tabla 4. Tipos de Polímeros antimicrobianos activos con características importantes en su uso y las bacterias a las que tienen el objetivo(Huang et al., 2016).</b>		
<b>Polímeros activos</b>	<b>Descripción</b>	<b>Objetivo</b>
Poliuretano con amonio cuaternario	Actividad antimicrobiana a bajas concentraciones.	<i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>
Cloruro de amonio cuaternario organosilicio	Actividad antimicrobiana de larga duración durante al menos cuatro horas.	<i>S. aureus</i>

Amonio cuaternario de anclaje de poli(2-(dimetilamino)etilmetacrilato)	Un contenido más alto que C-N <sup>+</sup> y una morfología relativamente suave con actividad antimicrobiana potencial.	<i>B. subtilis</i> y <i>E. coli</i>
Polímeros de acrilamida con amonio cuaternario	El grupo bencilo unido al átomo de nitrógeno mostró un mejor efecto inhibitorio sobre bacterias y hongos.	<i>S. albus</i> , <i>E. coli</i> , <i>R. solani</i> y <i>F. oxysporum</i>

El poliuretano es un polímero que contiene amonio cuaternario, poli(n,n-dietililenol, diamina-base acrílico), organosilicio amonio cuaternario clorado y poli(2-(dimetilamino)etil metacrilato) los antes mencionados son polímeros que presentan una actividad antimicrobiana activa, por ejemplo la polietilamina provoca la ruptura de la membrana celular bacteriana por la interacción electrostática entre ambos, la poliguanidina interrumpe la unión de Ca<sup>2+</sup> mismos que producen la inhibición del crecimiento bacteriano a través de la adhesión y por último la N-halamina produce la inhibición o inactivación celular por la acción del halógeno oxidativo dirigido a grupos tiol o aminos de los receptores celulares (Huang et al., 2016).

### 9.3 Polímeros sintéticos

Los polímeros sintéticos son aquellos polímeros que son obtenidos por mecanismos de polimerización diversos dependiendo del grupo funcional, o si son derivados de halógenos, nitrógenos, aminas, etc.

En un estudio reciente, se emplearon *S. aureus* y *P. aeruginosa*, (Gram positivo y Gram negativo respectivamente), los cuales se pusieron a prueba contra un polímero antimicrobiano sintético, la Brilacidin (conocido también como PMX-30063), péptido derivado de la arilamina, probado en ensayos clínicos fase II, con un resultado favorable para implementar en el tratamiento contra infecciones causadas por *S. aureus* (Ergene et al., 2018).

Otro compuesto similar es el LTX 109, este compuesto se caracteriza por penetrar y romper la membrana celular, dirigido a bacterias Gram positivas y Gram negativas, este ensayo del mismo modo se encuentra en fase II, y de ser satisfactorio se implementará en pacientes cuya

infección sea impétigo. Pues de acuerdo con las especificaciones mencionadas, ambos compuestos solo son recomendados en aplicaciones tópicas (Ergene et al., 2018).

#### **a. Polímeros que contienen Halógenos**

Existen polímeros con propiedades antimicrobianas bien estructuradas, que contienen halógenos (flúor, cloro, bromo, yodo), actualmente las fluoroquinolonas son eficaces contra organismos Gram positivos y Gram negativos (Kamaruzzaman et al., 2019).

Los polímeros que contiene flúor poseen actividad antimicrobiana debido a su naturaleza hidrofóbica, misma que es utilizada contra *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* y *A. níger*. Cuando el flúor se incorpora a otros grupos funcionales y forman un polímero antimicrobiano, por ejemplo, perfluoroalquilo, se potencializa la actividad contra *S. aureus*. (Kamaruzzaman et al., 2019).

La *N*-halamina está formado por un enlace covalente de nitrógeno-halógeno mediante la coloración de grupos imida, amida y amina, lo que le proporciona mayor estabilidad a la estructura, en su mayoría la combinación de este grupo funcional con polímeros antimicrobianos da como resultado un biocida eficaz de amplio espectro, además esta unión es estable a altas temperaturas y el mecanismo de acción contra microorganismos es el siguiente; primero existe una transferencia directa del halógeno oxidativo contra el microorganismo, posteriormente existe una disociación del halógeno de *N*-halamina, y por último la liberación e inhibición del microorganismo (Chang et al., 2018).

#### **b. Derivados de polímeros que contienen fosforo y azufre**

Los derivados de polímeros que contienen fosforo y azufre son estructuras policationicas que son típicamente consideradas más microbiocidas que los polímeros de sal de amonio cuaternario.

El polímero que tiene iones positivos gracias a que tiene iones de sulfato, se usan principalmente para donar metilos sobre la superficie de la membrana y contribuir a la producción de radicales libres, por consecuencia se obtiene la inhibición del microorganismo (J. Sun et al., 2021).

Además, se descubrió que los polímeros de control que carecen de cadenas alquílicas hidrofóbicas y contienen fosforo, exhiben una alta actividad antimicrobiana contra *E. coli* y *S. aureus* y al mismo tiempo una baja acción lítica sobre los eritrocitos (Kamaruzzaman et al., 2019).

#### **c. Polímeros que contienen derivados del fenol y ácido benzoico**

Los fenoles son agentes activos que predominan la acción sobre la membrana citoplasmática, con el fin de dañar esta, y provocar la liberación de los constituyentes intracelulares, los fenoles también provocan la coagulación intracelular de los componentes citoplasmáticos, lo que conlleva a la inhibición celular, mientras que la acción para el ácido benzoico está estructurado por ácidos lipofílicos, inhiben la captación activa de algunos aminoácidos y oxoácidos, además se encontró que exhiben el aumento de la actividad antimicrobiana con grupos bioactivos adicionales (Kamaruzzaman et al., 2019; Park et al., 2001).

#### **d. Polímeros organometálicos**

Los polímeros organometálicos son aquellos que contienen al menos una molécula orgánica de carbono por enlaces pi, enlaces de coordinación o enlaces sigma/pi con otros elementos, por ejemplo, son todos aquellos que contienen; plata, oro y platino. En cuanto al método de acción la teoría explica que las moléculas organometálicas provocan inhibición enzimática y tienen el objetivo de interrumpir la secuencia del ADN formando enlaces covalentes provocando el desamparamiento de la doble cadena del ADN, por consecuente se unen al esqueleto de azúcar fosfato (Liang et al., 2021).

#### **e. Polímeros Antimicrobianos en combinación con Óxido Nítrico**

El óxido nítrico es una molécula gaseosa con potente acción bactericida, y propiedades antibiopelícula, estas propiedades dependen de la dosis que se emplean, ya que en altas concentraciones el Óxido Nítrico puede demostrar actividades bactericidas al inducir estrés nitrosativo extracelular y estrés oxidativo intracelular. (Namivandi-Zangeneh et al., 2021). Para mejorar las aplicaciones se han desarrollado compuestos como N-diazenudoles (NONOates) y S-nitrasotioles (RSNOs). De acuerdo con la problemática descrita, se propone hacer encapsulados que formen parte de la estructura de los polímeros antimicrobianos (Namivandi-Zangeneh et al., 2021).

#### **f. Polímeros a base de Norboreno y Oxanorboreno**

Son polímeros sintetizados por metátesis con apertura de anillo, se caracterizan por tener grupos de amonio catiónico y cadenas laterales hidrofóbicas, estas se encuentran en los lados opuestos del esqueleto polimérico (Konai et al., 2018)

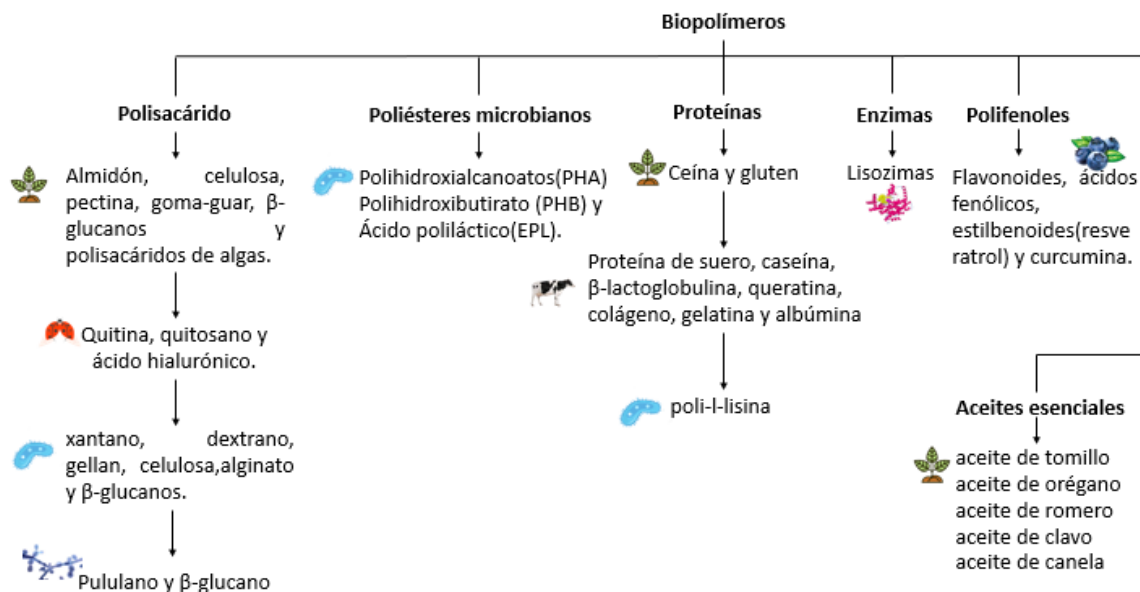
Para saber cuál es la concentración adecuada en la dosis empleada en polímeros a base de Norboreno y Oxanorboreno, se monitorean las tendencias iniciales del creciente en los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC). Se estudio un polímero cuya estructura contenía Norboreno, la cual se puso a prueba aumentando la hidrofobicidad, como resultado se detectaron malas interacciones contra *E. coli* y *B. subtilis*, sin embargo, con hidrofobicidad intermedia y en valores de la concentración de 200 µg/mL a 300 µg/mL, contra *E. coli* y *B. subtilis*, fueron exitosas. (Konai et al., 2018).

#### **g. Polímeros naturales**

Los polímeros antimicrobianos son estructuras que protegen al ser humanos contra los virus, las bacterias y hongos, su presencia de primera instancia radica en las mucosas, que sirven como barrera principal para evitar una infección (Michl et al., 2016). En su mayoría están estructurados entre 10 y 20 aminoácidos, lo que hace de los polímeros antimicrobianos una estructura fuerte capaz de combatir microorganismos patógenos.

El Quitosano es el polímero más abundante en la naturaleza compuesto por (N-acetil-2-amino-2-desoxi-Dglucopiranosas) unidos por un enlace (1,4) β-glucosídico (Morais et al., 2020). Para optimizar el efecto del quitosano se produce una reacción de desacetilación de quitina-quitosano lo que ayuda e incluye una modificación de un polímero natural pues en el proceso se añade un grupo alquilo (Pal Singh Chauhan et al., 2019).

La eficacia bactericida del quitosano depende la densidad de carga positiva, la concentración, la característica hidrofílica/hidrofóbica, la capacidad quelante y el estado físico del polímero, además de otros factores como la fuerza iónica en el medio, el pH, la temperatura, el tiempo de reacción y el tipo de microorganismo, que también juegan un papel importante en el ejercicio de la eficacia (Jain et al., 2014).



**Figura 6. Diferentes tipos de polímeros naturales (Sivakanthan et al., 2020).**

En la figura 6. Se muestran los biopolímeros más importantes y abundantes en la naturaleza, están presentes en los animales, en los caparazones de insectos, en el reino fungí, también los encontramos como aceites esenciales, en enzimas que ayudan a la desintegración de los microorganismos y en moléculas activas como la curcumina, que es el principio activo de la cúrcuma, rizoma empleado como antibiótico, antifúngico y anticancerígeno, (Sivakanthan et al., 2020).

Los péptidos antimicrobianos se encuentran de forma natural en algunos organismos como en *Achatina fulica*, cuya característica principal es presentar una especie de mucosidad que resulta ser reactiva contra *S. aureus* (Berrío & Lozano, 2020).

Dentro de los polímeros naturales se encuentran los aceites esenciales (AE), producidos por plantas angiospermas, pues los AE son metabolitos secundarios, poseen propiedades importantes, de las cuales se obtiene polisacárido, pectina, celulosa, alginato y almidón (Syafiq et al., 2020). Por las características presentes estos compuestos son incluidos en diferentes biopelículas activas biodegradables, además de que varios estudios incluyen que la incorporación de los AE incrementó la actividad antimicrobiana y las propiedades antioxidantes, entre otros beneficios, en la tabla 5 se muestran los polímeros más comunes presentes en los AE.

<b>Aceite esencial</b>	<b>Propiedad presente</b>	<b>Material formador de película</b>
Romero	Antimicrobiano	Acetato de celulosa
Clavo	Antimicrobiano	Almidón
Tomillo	Antimicrobiano	Quitosano
Canela	Antimicrobiano	Alginato
Bergamota	Antifúngico y Antimicrobiano	Quitosano
Orégano	Antimicrobiano	Polipropileno (PP) y Polietileno tereftalato (PET)

Dentro de los polímeros naturales se encuentran los aceites esenciales (AE), producidos por plantas angiospermas, pues los AE son metabolitos secundarios y la principal característica es la obtención de estos de plantas aromáticas, de las cuales se obtiene polisacárido, pectina, celulosa, alginato y almidón (Syafiq et al., 2020). Por las características presentes estos compuestos son incluidos en diferentes biopelículas activas biodegradables, además de que varios estudios incluyen que la incorporación de los AE incrementó la actividad antimicrobiana y las propiedades antioxidantes, entre otros beneficios encontrados, en la tabla 5 se muestran los polímeros más comunes presentes en los AE.

Algunas de las aplicaciones biofarmacéuticas en las que son empleados los biopolímeros se debe a que son biocompatibles y biodegradables, entre los polisacáridos más importantes se encuentran las algas, pues son empleadas en la fabricación de fármacos por ejemplo la alga llamada *Ulva armoricana*, esta alga contiene un extracto de polímeros sulfatados, que hacen frente a cepas de *Pasteurella multocida*, *Manheimia haemolytica*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus suis*. Además son coadyuvantes en la cicatrización de heridas (Sivakanthan et al., 2020).

Como es el caso del poli (cooxolato de alcohol de vinilo) (PVAX), que al metabolizarse elimina  $H_2O_2$  y grupos vinilo que funciona como antioxidante y antiinflamatorio, el alcohol de vinilo (etenol) es un principio activo presente en *Gastrodia elata*, que es una planta que



se ocupa para lesiones isquémicas cerebrales y lesiones en las arterias coronarias (Sivakanthan et al., 2020).

#### 9.4 Polímeros catiónicos

Los polímeros catiónicos presentan cargas positivas lo que facilita la adherencia a las superficies de bacterias cargadas negativamente, esta interacción electrostática es selectiva ya que las células de los mamíferos poseen una carga neutra o menos negativa que las de los microorganismos, enseguida de esto se propicia el debilitamiento de la membrana celular por la difusión de una cadena alquílica lipofílica. Las cadenas de los policationes se puede combinar con otros componentes funcionales que pueden inhibir el crecimiento de las bacterias; el mecanismo de acción consiste en la adsorción de una capa cargada positivamente sobre una superficie de la membrana celular cargada negativamente a través de la interacción, (Pan et al., 2019).

<b>Tipo de polímero catiónico</b>	<b>Descripción</b>
Derivados de polipiridina	<u>Polipiridina hidrofílica sintética</u> : fuerte interacción antibacteriana contra <i>E. coli</i> .
Líquidos policationicos	<u>Polielectrolitos</u> : Está formado por grupos aniónicos y catiónicos. Los residuos positivos interactúan con la membrana de la célula bacteriana negativa a través de la interacción electrostática, lo que daña la integridad de la membrana bacteriana
Derivados de polimidazolio	<u>Poliionicos</u> : Se preparan mediante la policondensación. Mediante polímeros de Imidazol de cadena a través de reacciones de acoplamiento. Las unidades resultantes de imidazolio mostraron una actividad considerable contra <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> y <i>S. aureus</i> .
Derivados de Guanidina	<u>Polímeros de guanidina</u> : Los polímeros que contienen guanidina pueden destruir la estructura biológica de las bacterias al

	<p>extraer los iones de calcio de la membrana externa de la bacteria y romper la membrana citoplásmica. Como los iones de calcio son agentes de reticulación, la falta de ellos aumenta la permeabilidad de la membrana externa. El material de selección para la síntesis de este tipo de polímeros es policarbonato, que es un material que posee una buena selectividad.</p>
--	---

Algunos polímeros catiónicos son derivados de polipiridina (PPy) son una clase de polímeros catiónicos heterocíclicos que contienen grupos de amonio cuaternario, sintetizados mediante copolímeros de 4-vinilpiridina, estireno y divinilbenceno (Qiu et al., 2020).

Dentro de las limitantes existentes se encuentra que el copolímero posee un buen efecto contra *E. coli*, pero poca biocompatibilidad con células mamíferas, para superar esta limitación, se hizo una copolimerización; de metacrilato de hidroxietileno (HEMA) y metacrilato de polietilenglicol-metil-eter (PEGMA) como material de partida, seguido de la reacción con N-hexil-poli (4-vinilpiridina) (Qiu et al., 2020).

El copolímero de polipiridina hidrofílico mostró una mejora significativa en la biocompatibilidad en células mamíferas, sino que además aumentó el rendimiento antibacteriano hasta 20 veces más comparado con los polímeros convencionales sintéticos en la tabla 6 se aprecia una descripción sobre el método de acción ante la presencia de diversas bacterias patógenas, así como una breve descripción de los policationes más empleados tales como los líquidos policationicos y los derivados de guanidina (la aplicación de los polímeros que contienen guanidina es útil en la extracción de iones de calcio de la membrana externa de la bacteria y así causar la inhibición).

### 9.5 Nuevos polímeros antimicrobianos

La aparición de nuevos polímeros antimicrobianos se debe a que gracias a la investigación se precisa que los polímeros antimicrobianos tienen un gran potencial y efectividad por lo que los laboratorios prevén un gran auge a futuro.

Dentro de ellos el surgimiento de poli(ácido-3-hidroxi-butirico) PHB es un polvo obtenido a partir de betabutirolactona (a una pureza de 95%), isopropoxido de aluminio (98%) y piridina (99%), en cuanto al empleo de solventes para su extracción, se hacen referencia a cloroformo, metanol, etanol, diclorometano, y *n*-hexano (Ma et al., 2019).

Para determinar la efectividad se llevaron a cabo experimentos con ratones, se inoculó en ellos una dosis de 10 µL de suspensión que contenía 10<sup>7</sup> UFC de *S. aureus*. Después de 4 días los ratones fueron sometidos a diferentes tratamientos y fueron divididos por grupos, en el grupo I usado como control, ratones sin infección y sin tratamiento, en el grupo II se clasificaron los ratones en los cuales no emplearon tratamiento alguno, sin embargo eran portadores de la infección, en el grupo III se apartaron los ratones que fueron tratados con 1 MIC, posteriormente en el grupo IV se trataron con 2 MIC, se recolectaron bacterias de la herida de la piel infectada de los ratones, se diluyeron en la concentración adecuada y después fueron esparcidas en una placa de agar cultivadas a 18 horas (Ma et al., 2019).

Se analizo el método de acción mediante la siguiente técnica: se transfirieron en 96 pasillos microorganismos a una concentración de 50 con agitación constante a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente las bacterias empleadas se fijaron con formaldehído al 4 % a 4 °C durante 4 horas y se lavaron con agua estéril, la morfología de las células bacterianas deshidratadas se observaron en un microscopio de barrido (SEM), como resultado se observó células microbianas muertas deshidratadas por lo que consta que el PHB es activo contra las bacterias patógenas presentes en las heridas de ratón, pero también es efectiva contra las bacterias patógenas resistentes a los microorganismos, las únicas limitantes presentes en PHB, es la poca solubilidad en agua, sin embargo se prevé ser empleada en el campo biomédico (Ma et al., 2019).

## **10. Grupos que presentan actividad antimicrobiana**

### **10.1 Grupos amonio**

Este tipo de grupos ejercen su acción con base en la carga positiva, ya que pueden interactuar con los grupos negativos presentes en la membrana bacteriana, destruyendo así la membrana celular y evitando la proliferación de las bacterias.

Existen estudios de investigación en los que se menciona que los grupos amonio son los que mayor efecto tienen en dañar membranas, y con esto afectar la viabilidad del microorganismo. Los grupos amino primarios, secundarios y terciarios solo pueden obtenerse por protonación, cabe señalar que, los polímeros antimicrobianos con este tipo de grupos, contienen una potencia antimicrobiana relativamente alta y una baja actividad hemolítica. Mientras que, los grupos de amonio cuaternarios, ejercen su acción mediante la carga positiva que presentan. El mecanismo de acción está relacionado directamente con el grupo negativo presente en la membrana del microorganismo (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).

Como se mencionó los efectos que tienen los grupos amino sobre los microorganismos son importantes; se puede observar en el comportamiento de las aminas primarias y las aminas terciarias protonadas de poliacrilatos, que fueron más antimicrobianas y menos hemolíticas que las aminas cuaternarias, además se observaron resultados similares para la polimetacrilamida, las aminas primarias protonadas mostraron una fuerte actividad antimicrobiana con una CIM de 6.5  $\mu\text{g/mL}$  para Gram negativa *E. coli* y 16  $\mu\text{g/mL}$  para la Gram positiva *S. aureus* (Ren et al., 2016).

De acuerdo con diferentes fuentes de investigación se ha comprobado que los copolímeros que llevan grupos de amina primaria y terciaria pueden modularse para tener una potente actividad bactericida mientras se minimiza la hemólisis, los polímeros que en la estructura contenían aminas primarias y terciarias aumentaron su actividad antimicrobiana y una mayor diferenciación entre los glóbulos rojos y el microorganismo patógeno (*E. coli*) (Ren et al., 2016).

## 10.2 Grupos imino

Los grupos iminio son estructuras formadas por grupos catiónicos como piridinio, imidazolio y sales de guanidinio, la acción de los grupos iminio está fundamentado en que las carga positivas de su estructura se deslocalizan uniformemente a través de los enlaces  $\pi$  o sistemas conjugados aromáticos, que pueden influir en la capacidad que estos tengan para obtener una mejor absorción en la membrana, mucho más eficiente en penetrar la membrana en

comparación con los grupos amonio ya que estos interactúan directamente con la carga negativa de la membrana lo que hace una interacción menos fuerte.

Los polímeros que contiene iminio tiene una concentración mínima inhibitoria relativamente bajos contra varias bacterias y hongos en comparación con los grupos amino cuaternarios, se demostró que después de 18 h de incubación por debajo de 37 °C, sucede la deslocalización de las cargas positivas en los grupos iminio y estas podrían considerarse como un factor beneficioso para mejorar la actividad antimicrobiana.

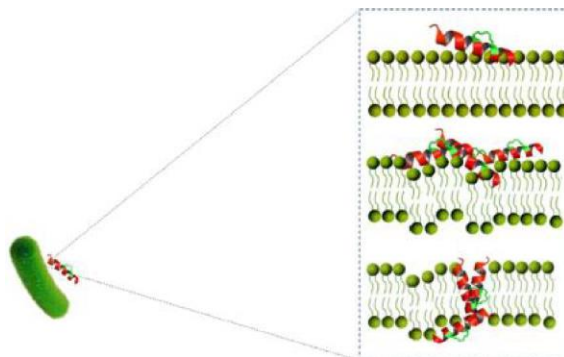
### **10.3 Grupos N-Halamina**

Los grupos N- halamina contienen en su estructura átomos de nitrógeno unidos a un átomo de halógeno, la actividad antimicrobiana que presentan este tipo de grupos, es principalmente por la interacción de un átomo de halógeno con carga positiva a un receptor celular, para posteriormente pasar a la oxidación; ya que el átomo de halógeno que contiene la carga positiva es el encargado de inhibir la actividad enzimática de la célula y provocar la inhibición del microorganismo (Alfredo & Rodríguez-Hernández, 2017).

## **11. Modelos de Péptidos Antimicrobianos**

Los péptidos antimicrobianos son secuencias anfifílicas de 5 a 50 aminoácidos con una carga neta positiva. La actividad que contienen estos péptidos es la interacción que poseen con la pared celular de la bacteria cargada negativamente, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad causando la inhibición del microorganismo, en la figura 7 es la representación esquemática de como un péptido antimicrobiano daña la membrana celular del microorganismo (Berrío & Lozano, 2020).. La actividad antimicrobiana de los péptidos también puede ajustarse mediante la composición del monómero y de la funcionalidad de la amina, esto ayuda a mejorar el control de la vida útil de los péptidos (Lin & Sun, 2022).

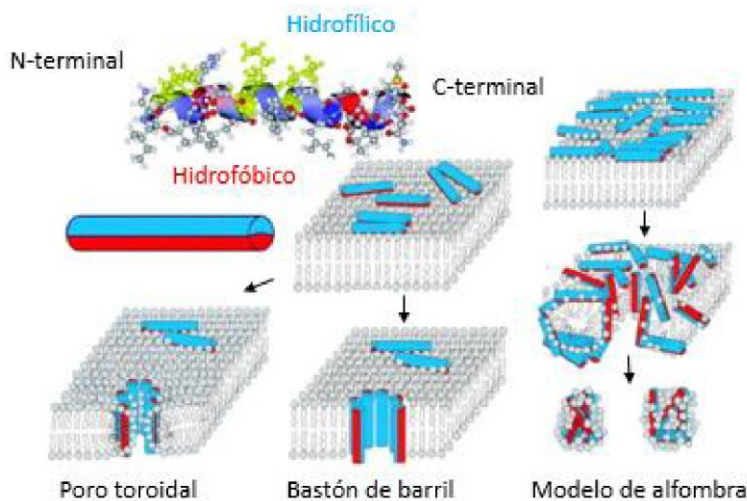
En el año de 1939 se describió que los péptidos tenían la capacidad de inhibir neumococos, modelo que sirvió de inspiración para que posteriormente surgiera la Tirocidina, antibiótico que es capaz de combatir a bacterias Gram negativas y Gram positivas (Berrío & Lozano, 2020).



**Figura 7. Péptido antimicrobiano dañando la membrana de las bacterias(Victoria & Solís, 2020).**

Los péptidos antimicrobianos poseen aminoácidos anfifílicos con carga catiónica, con estas características físicas los polímeros antimicrobianos se acumulan en la membrana celular y producen citotoxicidad. Como resultado de esta citotoxicidad los polímeros antimicrobianos evitan que el microorganismo se adhieran (Kamaruzzaman et al., 2019).

Existen 4 modelos simples que ejemplifican el mecanismo de acción con la cual los péptidos interactúan con los microorganismos, ver figura 8:

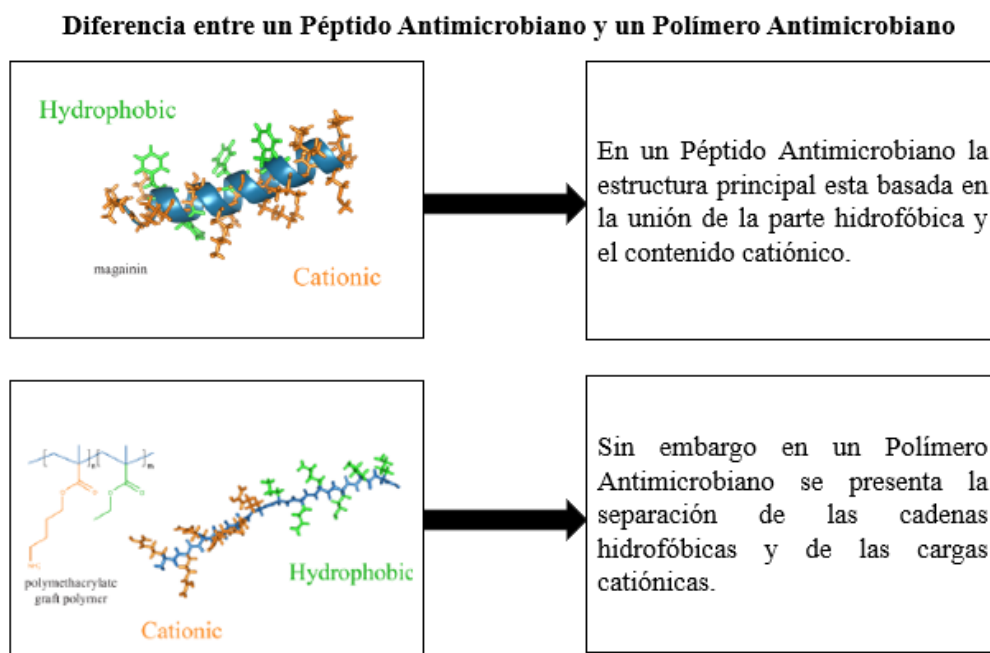


**Figura 8. Representación esquemática de la interacción de péptidos antimicrobiano y membranas celulares(Victoria & Solís, 2020).**

→ **Modelo de alfombra:** Consiste en que las moléculas peptídicas cubren ambos lados de la membrana celular como lo hace un detergente.

- **Modelo bastón de barril:** Este modelo hace la descripción de cómo los péptidos se unen a la membrana celular y luego los péptidos se insertan en la parte hidrófoba de la membrana formando un poro, por consecuencia existe una fuga de material citoplasmático y la inhibición celular.
- **Modelo toroidal:** Los polímeros antimicrobianos afectan la curvatura local de la bicapa lipídica, lo que induce poros de tipo canal acuoso ligeramente más grandes.
- **Modelo de canal agregado:** el cual consiste en que los péptidos se insertan a través de la membrana sin colapsar la estructura.

La estructura de los polímeros antimicrobianos está basada en la estructura de los péptidos antimicrobianos, pues el mecanismo de acción múltiple por parte de los péptidos es esencial para poder llegar a la inhibición de la bacteria y evitar los mecanismos bioquímicos que propician la resistencia que desarrollan las bacterias, aun cuando los péptidos antimicrobianos son la base para el desarrollo de los polímeros antimicrobianos, ambos poseen características que los diferencia entre sí, en la figura 9 se hace la comparación de ambas estructuras y se describe su principal diferencia (Kamaruzzaman et al., 2019).



**Figura 9. Diferencia entre un péptido antimicrobiano y un polímero antimicrobiano (Victoria & Solís, 2020)**

Existen péptidos naturales que se han convertido en antibióticos como es el caso de Lisosina E, este fue el primer péptido catiónico que inhibe a las bacterias a través de la menaquinona obstruyendo la cadena de transporte de electrones y esto en consecuencia provoca oxígeno reactivo, este a su vez causa daño sobre las estructuras de ADN y las proteínas.

### **11.1 Péptidos ribosómicos o sintetizados en ribosomas.**

Son producidos por huéspedes como parte de las respuestas inmunitarias innatas. Estos péptidos biológicos están presentes principalmente en barreras naturales como lo son tejidos epiteliales, las células fagocíticas, fluidos corporales como las lágrimas y el sudor, la mayoría de los péptidos antimicrobianos están compuestos por oligopéptidos y polipéptidos catiónicos con una longitud de 12 o 50 residuos de aminoácidos de los cuales al menos el 50 % son hidrofóbicos (Lys, Arg e His) (Filatova et al., 2021).

Los péptidos antimicrobianos forman parte de la inmunidad innata y son secretados por células epiteliales y leucocitos como macrófagos y neutrófilos además se encargan de liberar prostaglandinas, neutralizar los efectos de los lipopolisacáridos, aumentar la cantidad de células inmunes en sitios de inflamación y reparar heridas mediante la activación de los sistemas de cicatrización, su función principal es inhibir bacterias sin dañar células eucariotas (Ergene et al., 2018). Estructuralmente se clasifican en defensinas y catelicidinas.

Las defensinas se dividen en  $\alpha$  y  $\beta$ , en su mayoría son producidas por células somáticas que se encuentran en sitios de inflamación en procesos infecciosos y algunas se detectan en plasma en concentraciones basales (Olascoaga-Del Angel et al., 2018).

#### **a. Defensinas**

Las defensinas  $\alpha$  contienen seis residuos de cisteína y tres puentes disulfuro, son producidas por leucocitos y células epiteliales (Olascoaga-Del Angel et al., 2018).

Las defensinas  $\beta$  poseen estructuras similares a las del tipo  $\alpha$ . Existen cuatro tipos de defensinas  $\beta$  humanas (hBD 1-4); son producidas por células epiteliales, células del tracto respiratorio y urinario, así como por queratinocitos (Olascoaga-Del Angel et al., 2018).

#### **b. Catelicidinas**



Las catelicidinas son péptidos cortos que contienen un grupo amino terminal y al otro extremo un grupo carboxilo terminal, la carga de esta molécula es positiva por lo que es considerada un péptido catiónico, además posee propiedades antimicrobianas y antifúngicas. Las catelicidinas presentan acción rápida contra patógenos, son potentes y contienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana. La catelicidina con mayor relevancia descrita en los humanos es la LL-37, conformada por una estructura  $\alpha$  helicoidal, capaz de unirse a los lipopolisacáridos (Olascoaga-Del Angel et al., 2018).

## **12. Sistemas de transporte y liberación.**

### **12.1 Nanopartículas metálicas y polímeros antimicrobianos**

La nanociencia en conjunto con la nanotecnología, han sido de gran importancia para poder diseñar y crear nuevos productos. Por ejemplo, la unión de los polímeros con los nanomateriales, estos diseños potencializan su actividad antimicrobiana cuando se combinan con estructuras nanoparticuladas. Las aplicaciones con mayor éxito son nanocompuestos de plata y titanio (Marta et al., 2017).

Las nanopartículas poliméricas (NP) también son una alternativa en la que se trabaja para cambiar la liberación controlada de los antibióticos, lo que propicia una gran ventaja sobre la salud de los pacientes, pues efectos secundarios como la toxicidad se verían disminuidas en un gran porcentaje. Las nanopartículas poliméricas pueden ser coloidales, biodegradables, biocompatibles y de comportamiento similar a los patógenos intracelulares. Estos transportes coloidales facilitan la unión con los microorganismos con una liberación adecuada del fármaco (Marta et al., 2017).

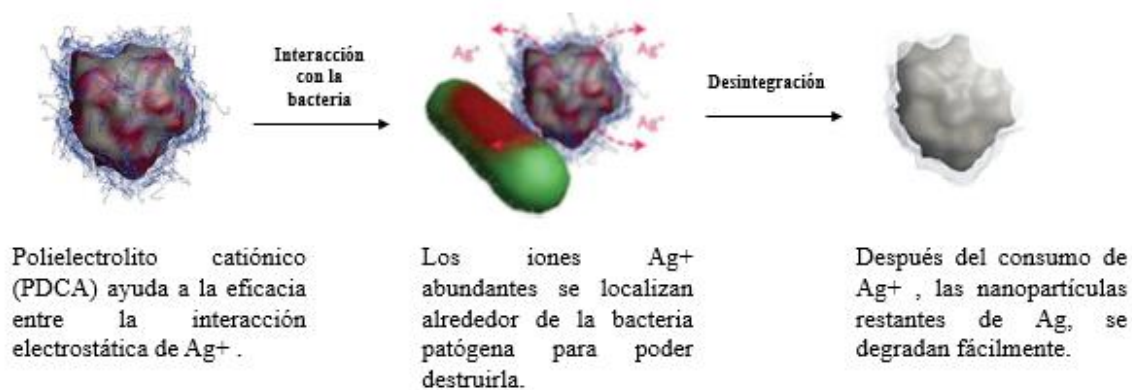
### **12.2 Sistemas poliméricos que contiene nanopartículas de plata**

Las nanopartículas de plata (AgNPs) por sí solas tienen un uso bien establecido en el tratamiento de infecciones bacterianas, diversos estudios mencionan que se ha observado una modificación en el crecimiento, la permeabilidad y la morfología de la pared celular bacteriana después del tratamiento con nanopartículas de plata; se observó que los lípidos de la membrana celular se disolvieron y se dispersaron, con posterior desorganización de los componentes de la membrana por lo tanto las nanopartículas de plata pueden dañar la estructura de la membrana celular y dañar la actividad de algunas enzimas localizadas en la

membrana. Las AgNPs también pueden interactuar con los grupos de fosfato presentes en el ADN celular, las nanopartículas de plata suelen afectar principalmente la cadena respiratoria y en la división celular (Kamaruzzaman et al., 2019).

Se han descrito dos metodologías para la obtención de polímeros cargados con AgNPs, el primero consiste en incorporar las partículas previamente formadas al polímero (*ex situ*), la segunda alternativa consiste en la síntesis de las AgNPs *in situ*, utilizando una matriz polimérica como medio de reacción, (Qiao, 2017).

Los polímeros pueden ser estructuras sintéticas o naturales, y las nanopartículas metálicas se pueden incorporar fácilmente a estos compuestos, como por ejemplo: los polímeros antimicrobianos puede ser cargados con iones  $Ag^+$ , y estos a su vez pueden ser recubiertos con polielectrolitos catiónicos como; (poli(cloruro de dimetilodialiloamonio)) (PDAC), el recubrimiento de este material mejora las interacción electrostáticas específicas que ocurren entre el polielectrolito catiónico y las NP de Ag como se observa en la figura 10 (Li et al., 2019).



**Figura 10. Interacción entre un polielectrolito catiónico y una bacteria (Li et al., 2019).**

Como se observa en la figura 10 las nanopartículas restantes de Ag, son degradadas sin causar toxicidad, por lo que emplear el elemento Ag es una alternativa empleada constantemente en la actualidad para contrarrestar la aparición de infecciones causadas por bacterias patógenas y algunos virus.

### 13. Aplicaciones

Los avances biomédicos se enfocan en evitar la replicación de microorganismos, así como evitar la adhesión de las bacterias a los dispositivos. Las especies de bacterias más comunes son: Cianobacterias, Proteobacterias, Actinobacterias y Staphylococcaceae, que, bajo determinadas circunstancias, pueden originar infecciones graves. La mayoría de estas infecciones son tratadas con antibióticos que al ser suministrados en el cuerpo humano causan efectos secundarios, tal como es el caso de la vancomicina. su administración puede causar irritación en los vasos sanguíneos, además de afecciones renales, etc. (Marta et al., 2017). Existen infecciones recurrentes principalmente en pacientes diabéticos, con problemas renales entre otros los cuales se buscan aplicaciones viables para reducir esta problemática, a continuación, en la tabla 7 se muestra la aplicación de polímeros antimicrobianos en dispositivos médicos, actualmente en desarrollo.

<b>Tabla 7. Aplicaciones médicas de polímeros (Irshad et al., 2020)</b>	
<b>Tipo de polímero</b>	<b>Aplicaciones médicas</b>
Polietileno	Artículos desechables
Polipropileno	Películas y catéteres
Poliuretanos	Tubos
Poliamidas	Implantes dentales
Tereftalato de polietileno	Injertos vasculares artificiales

#### 13.1 Hidrogeles

Un hidrogel es definido como una matriz tridimensional que mantiene interacciones hidrofílicas (Ren et al., 2016). Existen dos tipos de hidrogel: naturales y sintéticos, los polímeros naturales más abundantes y más empleados en la preparación hidrogeles son los polisacáridos (alginato, quitina, quitosano (CS) y carboximetil celulosa) (K. Yang et al., 2018).

Los hidrogeles suelen ser eficientes solos o en combinación con nanomateriales y suelen ser empleados en catéteres urinarios, implantes oculares, lentes, implantes dentales y en la cicatrización de heridas.

Dentro de las formulaciones para la obtención de hidrogeles se encuentran los hidrogeles a base de polipéptidos, estos provienen de aminoácidos catiónicos como  $\epsilon$ -poli-L-lisina, que contienen propiedades inherentes microbianas, debido a la presencia de grupos amino. Estos hidrogeles muestran una actividad de amplio espectro contra microorganismos patógenos como: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *S. aureus*. Adicionalmente mostró actividad antifúngica contra *C. albicans* y *F.solani* (Konai et al., 2018).

#### **a. Hidrogeles en combinación con Antibióticos**

Se refiere a un hidrogel que tiene la capacidad de poseer en su estructura un antibiótico incorporado a la red molecular del polímero. Cuando se utiliza un hidrogel que contiene un antibiótico y es colocado en el sitio afectado, el antibiótico se libera gradualmente para lograr un efecto bactericida. Al mismo tiempo el hidrogel es útil para mantener la herida humectada lo que favorece la cicatrización, un ejemplo de esto es el empleo de fumarato de polietilenglicol/metacrilato de sodio (PEG/SMA), hidrogel empleado para tratar infecciones bacterianas. La combinación de PEG/SMA con la vancomicina logró una liberación continua de hasta 4 días, con adecuada inhibición de *S. aureus* y promoviendo la cicatrización de heridas (Qiu et al., 2020).

#### **b. Hidrogeles en combinación con nanopartículas metálicas**

Son hidrogeles cargados con nanopartículas de plata, oro, cobre y zinc. Los materiales sintéticos empleados en la formación de hidrogeles son poliacrilamida, ácido acrílico, polietilenglicol, PVA, pirrolidina y sus derivados (K. Yang et al., 2018).

##### **i. Hidrogeles en combinación con nanopartículas de Plata**

El ion de  $Ag^+$  interactúa con las proteínas de la pared celular y perfora la membrana, lo que permite que el contenido citoplasmático fluya fuera de la célula (K. Yang et al., 2018). Además la existencia de iones  $Ag^+$  dentro de la célula puede alterar la función de la cadena

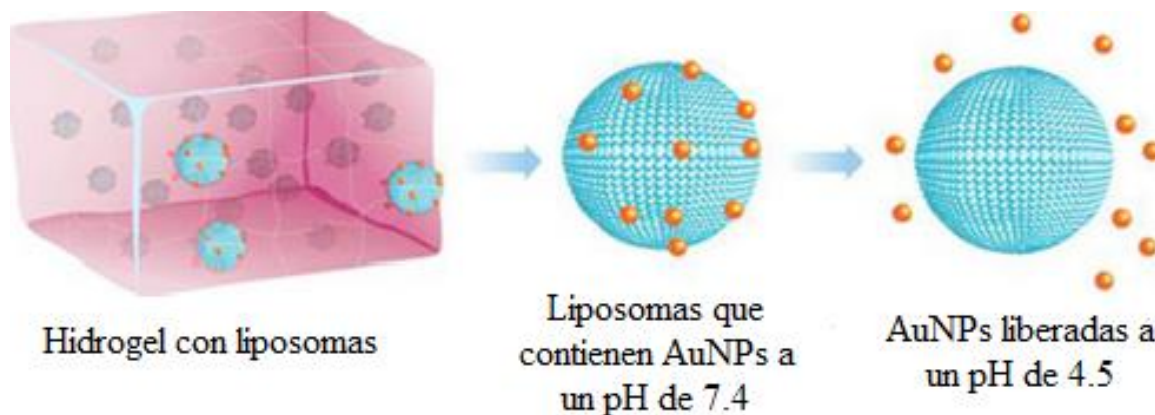
de transporte de electrones, además de tener interacciones con el ADN bacteriano, inhibiendo la replicación celular (Rahimi et al., 2020).

## ii. Hidrogeles en combinación con nanopartículas de Oro

El oro es un material que se considera inerte pero las AuNPs se consideran biológicamente compatibles, las AuNPs por si solas carecen de actividad antimicrobiana pero cuando se incorpora a los antibióticos (cuando se unió a la ampicilina, inhibió el crecimiento de los microorganismos que eran resistentes a la misma) y a los polímeros antimicrobianos (K. Yang et al., 2018).

Las AuNPs actúan uniéndose a la membrana externa, para después penetrarla y así inhibir el crecimiento bacteriano (K. Yang et al., 2018).

Las AuNPs también ayudan a proporcionar estabilidad a los hidrogeles que contienen liposomas (vesículas que contienen fosfolípidos), como se observa en la figura 11 la unión entre el hidrogel y los liposomas que contienen las AuNPs se lleva a cabo a un pH de 7.4, en cuando se encuentra en presencia de los microorganismos patógenos se convierte a un pH de 4.5 lo que propicia la liberación de Au<sup>+</sup> y la inhibición de las bacterias; especialmente *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* y *E. coli* (K. Yang et al., 2018).



**Figura 11. Hidrogel compuesto por liposomas de NP de Au con acción antimicrobiana (K. Yang et al., 2018).**

## iii. Hidrogeles en combinación con nanopartículas de Zinc

Existen algunas otras como las NP de Oxido de Zinc, el Zinc es un agente empleado en la terapia antimicrobiana, es además ampliamente utilizado en la industria cosmética. El

método de acción presentado por las NP de ZnO es mediante la unión a las membranas celulares bacterianas modificando la estructura de los lípidos y las proteínas de la membrana, lo que provoca el aumento en la permeabilidad de la membrana y la lisis celular del microorganismo, este tipo de hidrogeles es eficaz contra *E. coli* y *S. aureus*. (K. Yang et al., 2018).

Las aplicaciones importantes de los hidrogeles son sobre la zona afectada, por lo que el antibiótico más empleado en la fabricación de hidrogeles es gentamicina que es un antibiótico tradicional de amplio espectro utilizado para el tratamiento de infecciones en la piel y tejidos blandos.

### **13.2 Polímeros antimicrobianos combinados**

Las estructuras químicas de los polímeros han cambiado constantemente, y fue hace unos años cuando Wang y algunos de sus colaboradores estudiaron el uso potencial de polietilenimina (un polímero de naturaleza policationica), combinada con antibióticos, evaluado en 10 diferentes de cepas de *P. aeruginosa* resistentes, los autores investigaron las interacciones entre polietilenimina y antibióticos (16 compuestos), seleccionando cinco antibióticos, incluidos novobiocina, ceftazidima, cefotaxima, cloranfenicol y rifampicina. El resto de los antibióticos exhibieron interacciones de antagonismo o adición a la polietilenimina. La polietilenimina a una concentración inhibitoria, fue capaz de reducir el valor de la concentración mínima inhibitoria de estos antibióticos hasta 40 veces (Marta et al., 2017; Michl et al., 2016).

Se han desarrollado una serie de copolímeros anfifílicos que contienen grupos catiónicos hidrofóbicos de ciprofloxacina, la presencia de Ciprofloxacina redujo significativamente el valor de la concentración media inhibitoria de los copolímeros en comparación con el polímero de control (Marta et al., 2017; Michl et al., 2016).

En otro trabajo similar (Yang et al., 2019) se sintetizaron polímeros de policarbonatos catiónicos que contienen vitamina E, cadenas laterales de propilo y bencilo y cuaternizados con trietilamina. Los estudios de estructura y actividad mostraron que la incorporación de vitamina E en los polímeros puede aumentar significativamente la actividad contra *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*. Incluso se expuso que la vitamina E podría modular el equilibrio

anfifílico de los polímeros, lo que a su vez provoca una mejora en la actividad antimicrobiana (Marta et al., 2017; Michl et al., 2016).

Otra interacción importante es, la sinergia entre un polímero antimicrobiano y antibióticos  $\beta$ -lactámicos contra cepas de SARM (cepas resistentes a los aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina y macrólidos). Se incorporó cobaltocenio [(bis (ciclopentadienil) cobalto (II)]<sup>+1</sup>) (actividad de ruptura en la membrana y la capacidad de reducir la actividad de las enzimas  $\beta$ -lactamasa). A estas estructuras se les llama metalopolímeros, y han mostrado una gran afinidad por los miembros de la familia de los  $\beta$ -lactámicos a través del emparejamiento iónico entre sus fracciones catiónicas de cobaltocenio y los aniones de carboxilato presentes en los antibióticos (Marta et al., 2017; Michl et al., 2016).

Se conoce de la adición de boronolectinas a la estructura de los polímeros, cuya adición mejora la interacción entre el polímero y la membrana bacteriana mediante la reacción de ácido fenilborónico con componentes de polioles o peptidoglicano en la membrana de bacterias Gram negativas o Gram positivas respectivamente (Michl et al., 2016).

#### a. **Polímeros antimicrobianos combinados con antibióticos**

Los polímeros antimicrobianos son candidatos potenciales para utilizarlos en la terapia en conjunto con los antibióticos tradicionales, de acuerdo con las formulaciones el polímero se puede emplear en una mezcla sintética encapsulando la fórmula en la nanoestructura polimérica, o conjugarse con las cadenas del polímero (Namivandi-Zangeneh et al., 2021).

Los antibióticos pueden incorporarse de manera covalente a los polímeros que se van a convertir en los portadores, los polímeros unidos al agente antimicrobiano exhiben actividades antimicrobianas al liberar lentamente los agentes activos a través de la hidrólisis (Nagaraja et al., 2019).

El antibiótico no solo mejora la eficacia del tratamiento, sino que también proporciona una forma eficaz de prolongar la vida útil del antibiótico al reactivar la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos (Marta et al., 2017).

Se pueden diseñar también capsulas para transportar y liberar antibióticos de forma controlada por ejemplo: ácido poli(D,L-láctico) (PLA), o ácido poli(D,L-láctico-co-

glicólido) (PLGA), es importante resaltar que se deben tener en cuenta factores como el método de la microencapsulación y las propiedades fisicoquímicas que presentan tanto el polímero como el fármaco (Marta et al., 2017).

Un ejemplo encontrado es que las nanopartículas de ácido poli (D, L- láctico-co-glicólico) (PLGA) con antibióticos de rifampicina, preparados mediante el método emulsificación/evaporación de solvente de una mezcla aceite en agua (o/w). Este sistema fue evaluado mediante la actividad antibacteriana de rifampicina en bacterias Gram positivas entre ellas *S. aureus* resistente a la metilicina, *B. subtilis* y bacterias Gram negativas entre ellas *P. aeruginosa* y *E. coli* (Marta et al., 2017). Con este estudio se logró comprobar la eficacia que representó la adhesión de nanopartículas, pues incrementó notablemente la eficacia del fármaco.

### **13.3 Ensamblaje supramolecular antimicrobiano**

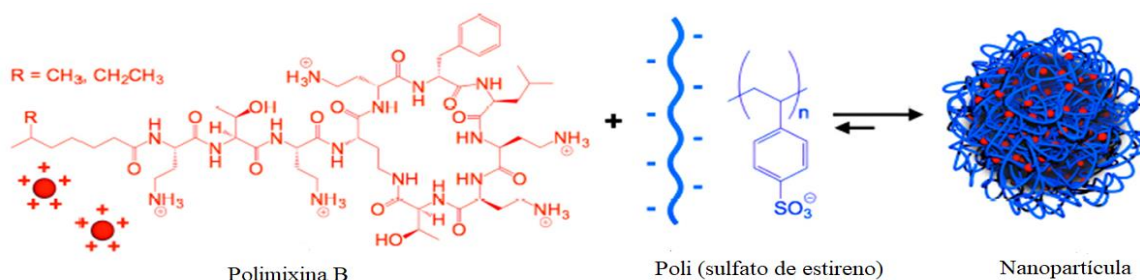
El ensamblaje supramolecular antimicrobiano (ASA) son complejos de moléculas formadas por enlaces no covalentes, de naturaleza inorgánica, orgánica o ambos, actuando como agentes antimicrobianos *per se* y/o acarreadores y liberadores de agentes antimicrobianos.

Las formulaciones de complejos supramoleculares pueden incluirse en recubrimientos, superficies funcionalizadas, nanopartículas, , surfactantes, dispersiones lipídicas, vesículas, liposomas, discos lipídicos, hidrogeles etc. (Carmona-ribeiro & Ara, 2021). Algunos ASA están formados por metales tóxicos que influyen en el daño de las enzimas o causan daño en la estructura del ADN (Li et al., 2019).

Una alternativa de administrar AMP, es por la formación de ASA, sin embargo, no solo existe el acomplejamiento entre los AMP para el ensamblaje supramolecular, también existe el acomplejamiento de polímeros con antibióticos. Por ejemplo se estudió particularmente la complejación de la polimixina (la polimixina es un antibiótico es empleada en el tratamiento de neumonía, fibrosis, neumonía e infecciones del tracto urinario) y poli (sulfonato de estireno), con la finalidad de disminuir los efectos secundarios de la polimixina, ya que a los pacientes que se les administra polomixina presentan nefrotoxicidad y neurotoxicidad, pero al crear una estructura supramolecular entre la polimixina y el poli(sulfato de estireno) como



se observa en la Figura 12, este complejo prevé anular estos efectos secundarios para ser empleada contra *Salmonella* y *Pseudomona aeruginosa* y (Carmona-ribeiro & Ara, 2021)



**Figura 12. Nanopartículas formadas por Polimixina B y Poli (sulfato de estireno) (Carmona-ribeiro & Ara, 2021)**

#### a. Formación de vesículas

Una vesícula está definida por ser una esfera hueca a nano escala compuesta por 3 partes; los orificios interiores, las membranas hidrofóbicas y las membranas hidrofílicas, los componentes más importantes de las membranas son los copolímeros (H. Sun et al., 2021).

Para hacer una formulación con vesícula se necesita conocer la permeabilidad de la membrana ya que esta va a regular la carga y la liberación, las vesículas son ideales para portar nanopartículas, en especial AgNP el método de acción consiste en que los iones de plata que son transportados por las vesículas son absorbidos por la superficie de la membrana celular bacteriana cargada negativamente, esto sucede cuando la cadena lateral de los copolímeros presentes en las vesículas entra en contacto con las membranas citoplasmáticas de las bacterias, después viene adsorción de las AgNP y reducción *in situ* de los iones de plata, lo que provoca la disrupción de la membrana citoplasmática bacteriana y la inhibición del microorganismo (H. Sun et al., 2021).

### 13.4 Recubrimientos antibacterianos a partir de nanopartículas de polímeros

Los recubrimientos a partir de nanopartículas de polímeros se han utilizado como materiales antimicrobianos, los recubrimientos son empleados en las formulaciones farmacéuticas, protegen y potencializan la liberación de un fármaco en un sitio específico. Por ejemplo, la obtención de NP antimicrobianas de poli(metacrilato) (PMMA) fueron sintetizadas en

presencia del polímero catiónico de cloruro de poli(dialildimetilamonio) PDDA (Galvão et al., 2018).

Para poder determinar la efectividad del recubrimiento de las nanopartículas entre PMMA y PDDA se determinó exponiendo *E. coli* ATCC 25322 y *S. aureus* ATCC 29213 a la presencia de PMMA y PDDA. El procedimiento consistió en sembrar las cepas bacterianas en medio Agar Müller Hinton a 37°C/18-24h, se empleó solución de D-glucosa 0.26 M, el medio fue seleccionado de acuerdo a que estaban presentes moléculas catiónicas pertenecientes a PMMA y PDDA, las cuales se inactivan si están en presencia de moléculas iónicas como aminoácidos y polisacáridos, es por eso que no se emplearon medios de cultivo que pudieran contener aminoácidos ni polisacáridos. Se tomaron 60 µL de suspensiones bacterianas y fueron colocadas sobre los recubrimientos que contenía PMMA y PDDA en un portaobjetos y se dejaron en una cámara de vapor de agua durante 1 hora, posteriormente se transfirieron a 10 mL de solución isotónica de D-glucosa 0.246 M en tubos Falcon, se extrajeron 0.1 mL en alícuotas previamente agitadas vigorosamente y se prepararon diluciones 1:10 y 1:100, que posteriormente fueron sembradas en medio MHA, se incubaron las placas a 37°C/24h y al realizar la lectura de placas, se comprobó que dichas placas no presentaban crecimiento, mientras que en los controles sí se presentó crecimiento (cubreobjetos con las cepas probadas) (Galvão et al., 2018).

### **13.5 Películas antimicrobianas de polipropileno que contiene carvacrol**

Las películas antimicrobianas son recubrimientos empleados en la industria alimentaria y farmacéutica, las principales características que presenta esta condición es que son de bajo costo, y proporciona alta estabilidad térmica, por lo que es factible para la formación de películas antimicrobianas.

La formación de la película de recubrimiento consiste en emplear el polipropileno (PP) (es ampliamente utilizado en la industria debido a sus propiedades físicas y mecánicas bien equilibradas, fácil procesabilidad y bajo costo) y el carvacrol (aceite esencial de liberación prolongada que posee efectos antibacterianos, antibiopelícula y antifúngicos) (Krepker et al., 2018). La película antimicrobiana resultante de la interacción de ambos compuestos propicia la liberación sostenida del carvacrol (Krepker et al., 2018).

### 13.6 Industria Medica

Las superficies de los dispositivos médicos son en su mayoría inadecuadas para evadir el crecimiento microbiano, aunque ya existe un copolímero que está formado por 4-vinil-n-hexilpiridino y dimetil(2-metacrililoiloxietilo)-fosfonato (DMMEP), para reducir la formación de biopelículas y mejorar el uso a largo plazo de los dispositivos médicos (Huang et al., 2016). Este copolímero puede ser aplicado sobre titanio que reduce drásticamente la adhesión de varias bacterias que son patógenos como: *S. epidermis*, *S. aureus*, *S. sanguinis*, *E. coli*, y *Klebsiella sp.* entre otras (Huang et al., 2016).

Las aplicaciones que tiene el titanio en el campo de la medicina son amplias y variadas, aunque el titanio está considerado como un material aséptico, no es tóxico y es biocompatible con el cuerpo humano, no es un material 100% estéril, por lo que puede propiciar la proliferación de bacterias.

Como ejemplo, podemos contemplar la exteriorización de marcapasos como una problemática importante en la medicina, específicamente en el área de la cardiología. Dicha complicación se presenta en el marcapasos colocado en un procedimiento de implantación para corregir una cardiopatía, misma que se presenta por diversas cuestiones como: una mala práctica en la colocación del marcapasos, cuando el material con el que se fabricó no es biocompatible con el cuerpo, o incluso cuando sin razón aparente se propicia la formación de una infección bacteriana. La exteriorización se realiza mediante un procedimiento médico en el que se hace una abertura en la piel en el lugar donde está implantado el marcapasos; sin embargo, dicho procedimiento puede ocasionar una endocarditis.

La infección en el sitio de implantación sucede porque la carcasa del marcapasos está elaborada de titanio, con baterías de litio y yodo, además de tener los electrodos de níquel y de platino, sin embargo, como se mencionó, estos materiales son estériles, más no antibacterianos, por eso es importante reconocer que la incorporación de los polímeros antimicrobianos a estos materiales evitaría el crecimiento de las células microbianas (Toh et al., 2021).

### 13.7 Aplicaciones en curación de heridas.

El desarrollo de apósitos con polímero a base de carbohidratos naturales como: pectina, quitosano y alginatos, serían una alternativa para evitar que heridas presenten complicaciones gracias a la presencia de las bacterias (Rahimi et al., 2020).

## **14. Herramienta de diseño de polímeros antimicrobianos**

El desarrollo de los polímeros antimicrobianos está basado en la característica que proporciona su estructura y el tipo de material empleado, dentro de los cuales se encuentran los materiales inorgánicos como los metales pues poseen un amplio espectro, termoestabilidad y especialmente la baja probabilidad de evitar que estos propician resistencia antimicrobiana, sin embargo, estos materiales propician la bioacumulación y la toxicidad limitando seriamente la aplicación de materiales antimicrobianos, también existe el empleo de materiales naturales y materiales sintéticos, además es importante considerar características físicas y químicas y las diversas rutas de polimerización (Borjihan et al., 2020).

### **14.1 Diseño**

El diseño impacta de tal manera que el proceso de fabricación de los polímeros depende del diseño de los mismos, se busca que el material empleado sea el adecuado dependiendo de las características del polímero, a continuación, se definen las posibles rutas de obtención de los polímeros.

#### **a. Polimerización directa**

En la obtención de los polímeros, se emplea la polimerización directa, de manera que en este método se requiere que la unidad antibacteriana muestre una estructura específica; es decir un aminoácido o hidróxido que se puede polimerizar directamente, para generar una cadena polimérica, un ejemplo de lo antes descrito es el desarrollo de un péptido antibacteriano a base de policaprolactona mediante una polimerización de apertura de anillo (Borjihan et al., 2020).

Las ventajas de la polimerización directa consisten en que se puede respaldar la mejora hidrofóbica y la acumulación de carga positiva lo que propicia en tener una hemólisis baja y una actividad antibacteriana rápida como se observa en la figura 13.

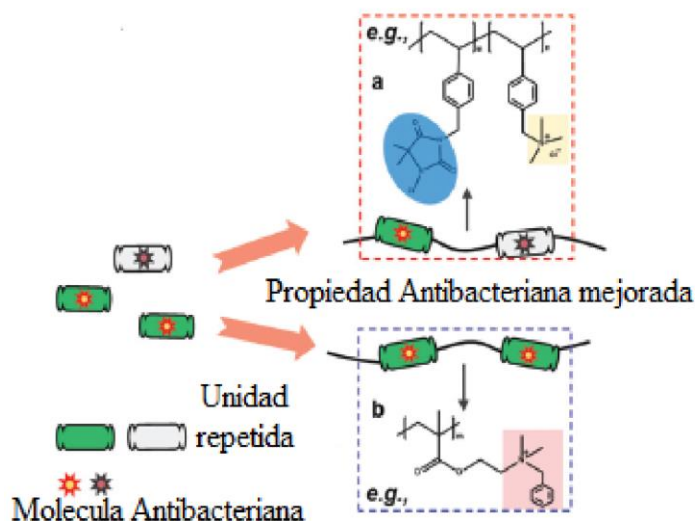


Figura 13. Polimerización directa (Borjihan et al., 2020)

### b. Copolimerización de monómeros poliméricos

Para optimizar la función del polímero se puede añadir una molécula estructural, puede ser antibacteriana o no, las moléculas seleccionadas se incorporan a los monómeros que poseen insaturaciones, por lo tanto, el objetivo principal de la copolimerización amplía los aspectos de la fabricación de los polímeros antimicrobianos mediante los monómeros, los copolímeros proporcionan estabilidad, y mejoran la actividad antimicrobiana según sea el caso.

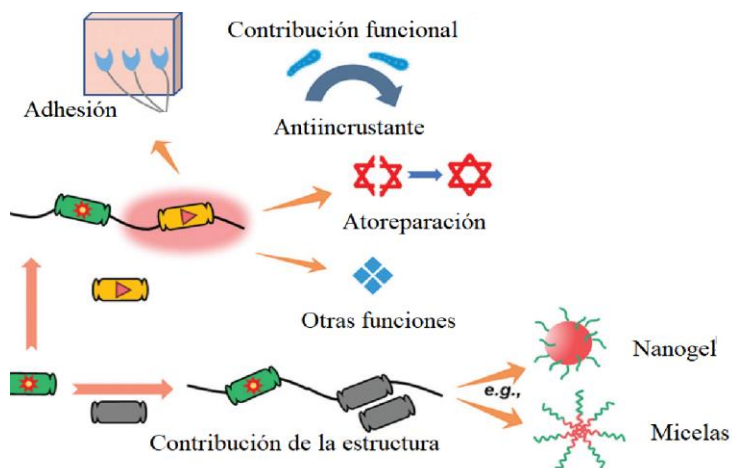


Figura 14. Copolimerización de monómeros (Borjihan et al., 2020)

En la figura 14 se puede observar la copolimerización de los monómeros y de otras estructuras llegando a nanoestructuras resultado de una modificación adecuada y las unidades

antimicrobianas, lo que permite una estabilidad mayor entre la interacción contra las células bacterianas (Borjihan et al., 2020).

### c. Síntesis de polímeros Organometálicos

Están constituidos a base de iones metálicos inorgánicos y ligandos poliméricos, muestran una gran eficacia frente a las bacterias por su estructura espacial única, y su comportamiento antimicrobiano se considera excelente y aplicable ante la presencia de microorganismos patógenos. Entre los iones más empleados para la coordinación son Ag, Ni, Zn, Cu y Au, un polímero con un par solitario de electrones puede servir como ligando, sin embargo el rendimiento antibacteriano se puede regular por el tipo de ion metálico, las dimensiones, la estructura especial, la longitud del enlace y el área de deslocalización de electrones en la figura 15 se pueden observar la unión de los ligando y los iones metálicos, los cuales proporcionan una estructura conjunta y además son útiles para ser empleados en diferentes aplicaciones biomédicas (Borjihan et al., 2020).

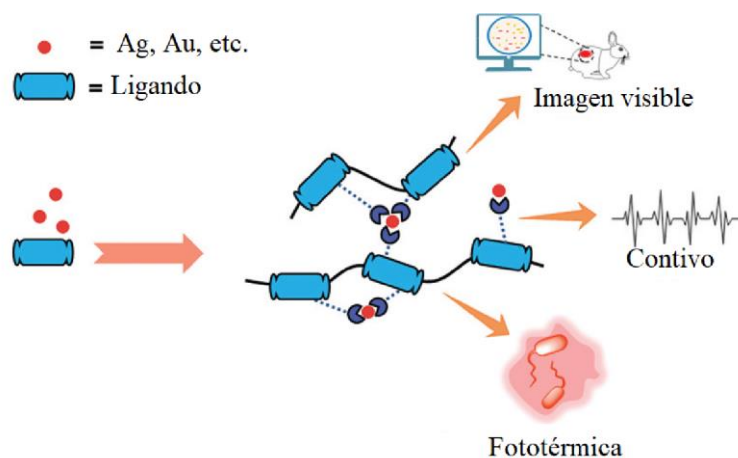


Figura 15. Polímeros Organometálicos (Borjihan et al., 2020).

### d. Modificación química o física

Existen modificaciones a los agentes antibacterianos que forman la estructura de los polímeros, además a diferencia de la polimerización, el método de modificación no estará limitada en obstáculos espaciales y blindaje activo.

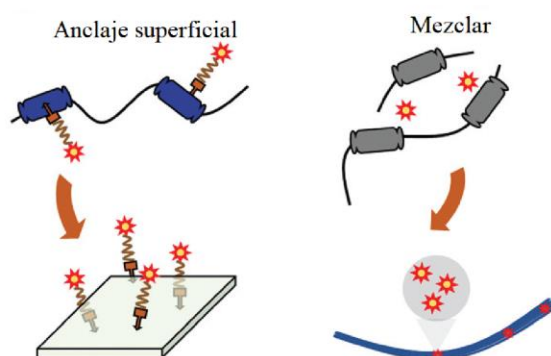


Figura 16. Modificación Química/Física (Borjihan et al., 2020).

En la figura 16 se muestra un anclaje superficial gracias a las modificaciones realizadas a los polímeros, acción que permite la agrupación de estos mismos, pese a que algunos procesos de modificación antibacteriana causara un ligero deterioro en las propiedades básicas del polímero, como lo son: la mecánica y el rendimiento, en la mayoría de las cosas resultan una mejora adicional de algunas propiedades como: la termoestabilidad o humectabilidad, generalmente el proceso de modificación es más simple y económico que el de la polimerización (Borjihan et al., 2020).

#### 14.2 Plataformas empleadas en la optimización del desarrollo de los polímeros antimicrobianos

Las plataformas son empleadas para el desarrollo de polímeros supramoleculares según el bioactivo que presente el bloque peptídico, una estructura estudiada fue el: benceno-1,3,5-tricarboxamida (BTA), polímero que presenta formación de fibras en agua debido a la interacción hidrofóbica de  $\pi$  y el triple enlace de hidrógeno presente. Los polímeros supramoleculares derivados de BTA formados en agua son dinámicos ya que los polímeros se intercambian constantemente con el ambiente acuoso y entre diferentes polímeros, la síntesis, caracterización y purificación es el proceso que lleva a la obtención, el ensamblaje de los componentes funcionales de diferentes monómeros (BTA-Chol, BTA-Chol3, BTA-Atr y BTAAtr3) también se estudió el homo-ensamblajes y algunos copolímeros (BTA-(OH)3) (Vleugels et al., 2021).

##### a. Acoplamiento molecular



Uno de los monómero descritos en el punto 14.2 se generó en ChemDraw y se sometió a minimización de energía con Chem3D contenidas en las utilidades ChemOffice 17 (PerkinElmer Informatics), el archivo contenía las coordenadas del monómero BTA- Chol3 y una proteína, posteriormente son enviados a SwissDock, un servicio web para predecir las interacciones moleculares que pueden ocurrir entre una proteína diana y una molécula esta plataforma es útil para visualizar la estructura formada (Vleugels et al., 2021).

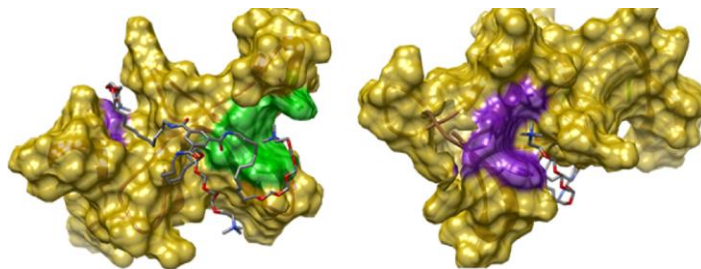


Figura 17. Estructuras de acoplamiento (Vleugels et al., 2021).

Se muestra en la figura 18, la unión de colina a las fibras supramoleculares de la conformación del ensamblaje de BTA-Cholx/BTA-(OH)3, este contiene 4 sitios de unión a colina mediante un monómero y la proteína se dimeriza mediante su carbono terminal tras las interacciones con el ligando 3 (Vleugels et al., 2021).

### 14.3 Ensayo *In vivo*

Durante la revisión realizada sobre polímeros antimicrobianos se habló de la concentración mínima inhibitoria MIC valor que está presente en la aplicación y desarrollo de los polímeros antimicrobianos

La MIC puede cuantificarse mediante la actividad *In vivo*, usando ratones, sin embargo, dentro de las limitantes que presenta este ensayo es la inhibición de algunas proteínas, ya que mientras algunas proteínas funcionan bien *in vitro* pueden ser inactivadas *in vivo* por proteínas séricas, plaquetas y algunas otras interacciones (Ergene et al., 2018).

El autor Tomas dio a conocer que una formulación tópica basada en homopolímeros catiónicos de metacrilato de aminoetil (considerado polímero de bajo peso molecular ya que tiene un peso de 3-10 kDa), erradicó una infección en la mucosa nasal de ratones causadas



por *S. aureus*. Se comprueba que además no es tóxico para las células de los mamíferos (hRBC, HEp-2 y COS-7), en la figura 13 se hace una representación de la interacción de cargas con los microorganismos de *S. aureus*, además de esto también se comprobó que la erradicación de la infección fue mejor que el fármaco empleado de Mupirocina (Ergene et al., 2018).

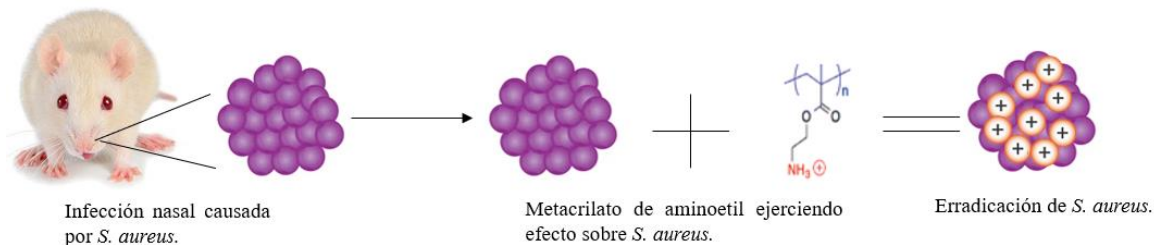


Figura 18. Cation polimetacrilato que ejerce acción sobre *S. aureus* para poder erradicar la infección (Ergene et al., 2018).

## 15. Conclusiones

Se realizó un análisis sobre los principales usos de los polímeros antimicrobianos en la actualidad, por lo que este trabajo concluye que de las aplicaciones más frecuentes en los últimos 5 años hasta el año 2022 que es el año en que se escribe este trabajo, es frecuente encontrar las aplicaciones en el recubrimiento y estructura de implantes médicos, y en la industria farmacéutica; potencializando los antimicrobianos que no son eficientes, o que provocan que los microorganismos desarrollen comportamientos bioquímicos que evitan que los principios activos sean adecuados. Del mismo modo, se lograron identificar nuevos principios activos que en conjunto con la aplicación de polímeros logran tener una gran eficacia. Así mismo, se analizó la formación de copolímeros como otra técnica que potencializa el mecanismo que propicia la inhibición celular, además se analizó el uso de la formación de sistemas poliméricos para emplear iones metálicos, como Au, Ag, Cu, etc. Identificando los múltiples beneficios que propicia la formación los polímeros añadiendo nanopartículas pues se logra una terapia dirigida y específica, además de tener un control sobre la dosis de liberación, lo cual como consecuencia logra una importante mejora en la terapia empleada sobre el organismo.

Con esto también se logra identificar que los polímeros antimicrobianos son una alternativa porque tienen un método de acción mucho más eficaz que un antibiótico común, es mucho más económico en cuanto a costos de producción se refiere, además el método de acción entre el polímero antimicrobiano y el microorganismo es eficaz, es decir, el microorganismo no logra reproducir reacciones bioquímicas que eviten la eliminación de este y van directo al sitio de acción.

Además, los polímeros antimicrobianos son una solución para reducir efectos secundarios que antibióticos de tercera o cuarta generación provocan en el cuerpo humano cuando son administrados, ya que los polímeros antimicrobianos son biodegradables, compatibles con las células eucariotas y no provocan toxicidad. Otro punto a favor del empleo de los polímeros antimicrobianos consiste en ayudar a los antibióticos ya existentes a que no pierdan su efecto sobre la inhibición bacteriana, logrando aumentar la efectividad que estos pueden tener de tal manera que logra un panorama de cambio y de esperanza a la sociedad evitando a largo plazo que el problema acerca de la resistencia antimicrobiana crezca en gran medida.

De acuerdo a la revisión se describieron diversas aplicaciones en las que se plantea con objetividad la idea de que los polímeros antimicrobianos son eficientes implementando sistemas poliméricos que contienen nanopartículas de iones metálicos, formulando hidrogeles, que en su mayoría de casos son empleadas en heridas profundas infectadas, que son difíciles de tratar con antibióticos, la aplicación de ciertos recubrimientos híbridos miméticos también son empleados en diferentes nanoestructuras y la producción de diferentes películas antimicrobianas de polipropileno, así mismo se logró una descripción sobre las formulaciones útiles que pueden ser empleadas en las curaciones de heridas, que son el principal foco de infección por microorganismos multirresistentes, como *S. aureus*.

Se logro delimitar los avances biofarmacéuticos implementados en los últimos años, por lo cual se concluye que en su mayoría se relaciona directamente con los patrones de investigación para desarrollar micelas, liposomas, hidrogeles y polímeros ramificados, estos han mostrado un gran potencial para aumentar la eficacia antimicrobiana. Se identificó también cuáles han sido las aplicaciones más recientes en el área de cardiología, en el área de urología, en implantes odontológicos y en la formulación de antibióticos.

De acuerdo con lo anterior se concluye que los polímeros antimicrobianos son formulaciones útiles presentes en la cotidianeidad del organismo vivo, y que pueden llegar a ser sintéticos empleados contra microorganismos patógenos causantes de infecciones serias. Además, son estructuras que brindan en su mayoría beneficios aportando mejoras en los pacientes comprometidos.

## 16. Perspectiva

Después de la investigación realizada para este trabajo tengo un panorama certero de lo importante que son las bacterias en la vida del ser humano, sin embargo, considero que actualmente son un gran problema mundial, después de hacer la recopilación de información, la población necesita tener en sus manos información útil sobre el problema existente en cuanto a la resistencia antimicrobiana se trata y como se puede prevenir.

Por desgracia el número de muertes por la poca efectividad de los antibióticos ante la presencia de ciertas cepas patógenas va en aumento, y esto se debe a que solo una parte de la población está informada de las consecuencias que se obtienen al automedicarse antibióticos o al no concluir un tratamiento específico cuando ya existe la presencia de dichas bacterias. Hoy en día grandes empresas socialmente responsables están haciendo campañas para concientizar a la población sobre este gran problema, además de como evitar que en un futuro se vuelva más común y frecuente.

También considero que la poca eficacia de los antibióticos actuales ha traído como consecuencia a las industrias la baja productividad de estos, lo que impacta de forma directa en la economía de las empresas farmacéuticas. Por ejemplo, en el año 2010 autoridades sanitarias prohibieron la venta libre de antibióticos; antes de este tiempo, los antibióticos eran de libre venta lo que provocaba que fueran producidos en lotes de gran tamaño.

Por lo anterior considero que probablemente los fondos de inversión no estarán dirigidos en crear nuevos antibióticos, si no quizá en mejorar los que ya se tienen actualmente y ahí es donde está el espacio para el protagonismo de los polímeros antimicrobianos, pues mientras más información se tenga sobre estos, más producción se tendrá, y las aplicaciones serán mucho más eficaces en diversos ámbitos.

Aunque el tema de los polímeros antimicrobianos no es reciente, está tomando más fuerza ya que están surgiendo nuevas investigaciones en donde se busca que los polímeros además de tener efecto sobre bacterias, tenga un efecto sobre los virus, aunque aún no es un tema tan frecuente, a futuro sé que lo será, pues lo que se busca en gran medida es que los virus y las bacterias sean eliminados de forma segura.

## 17. Referencias

- Alfredo, N. V., & Rodríguez-Hernández, J. (2017). Antimicrobial Polymeric Nanostructures. In *Nanostructures for Antimicrobial Therapy: Nanostructures in Therapeutic Medicine Series*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46152-8.00004-4>
- Arora, A., & Mishra, A. (2018). *ScienceDirect Antibacterial Polymers – A Mini Review*. 5, 17156–17161. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.04.124>
- Berrío, J. E. C., & Lozano, L. C. (2020). Los péptidos antimicrobianos y sus propiedades como macromoléculas. Una revisión sistemática. *31 De Mayo De 2020*, 14. <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/4406/4249>
- Borjihan, Q., Dong, A., Luo, H., Yin, X. Q., Tan, P. F., Gu, Z. P., Liu, Z. M., & Tan, L. (2020). Polymeric antibacterial materials: design, platforms and applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(24), 2802–2815. <https://doi.org/10.1039/d1tb00109d>
- Calderón, G., & Aguilar, L. (2016). Infectología Resistencia Antimicrobiana : Microorganismos Más Resistentes Y Antibióticos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, 621, 757–763.
- Carmona-ribeiro, A. M., & Ara, M. (2021). *Antimicrobial Polymer – Based Assemblies : A Review*.
- Castillo, M. cristina M. del. (2018). articulo de revision Microbioma Humano. *Kasmera*, 46(2), 7–19. <http://dx.doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02>
- Chandler, C. I. R. (2019). Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure. *Palgrave Communications*, 5(1), 15–17. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0263-4>
- Chang, D., li, Z., Wang, X., Zhu, C., Dong, A., & Gao, G. (2018). N-Halamine polymer from bipolymer to amphiphilic terpolymer with enhancement in antibacterial activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 163, 402–411. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.013>
- Cui, Z., Luo, Q., Bannon, M. S., Gray, V. P., Bloom, T. G., Madeline, F., Hughes, M. A.,

- Crawford, M. A., & Letteri, R. A. (2022). *conjugates*. 9(15), 5069–5091.  
<https://doi.org/10.1039/d1bm00423a>.Molecular
- Ergene, C., Yasuhara, K., & Palermo, E. F. (2018). Biomimetic antimicrobial polymers: Recent advances in molecular design. *Polymer Chemistry*, 9(18), 2407–2427.  
<https://doi.org/10.1039/c8py00012c>
- Escribano, C. (2021). *Superficies antibacterianas para catéteres. polímeros ramificados e hidrogeles*.
- Filatova, S. M., Guseva, M. K., Bodrova, T. G., Parshina, D. V., Budanova, U. A., & Sebyakin, Y. L. (2021). Evolutionary Development and Structural Diversity of Natural Antimicrobial Peptides, Peptidomimetics, and Cationic Amphiphiles Based on Amino Acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 91(2), S13–S23.  
<https://doi.org/10.1134/S1070363221130338>
- Freitas, F. S., Gonçalves, A. S., De Moraes, A., Benedetti, J. E., & Nogueira, A. F. (2012). Graphene-like MoS<sub>2</sub> as a low-cost counter electrode material for dye-sensitized solar cells. *This Journal Is © NanoGe Journal on Energy and Sustainability*, 1, 11002–11003. <https://doi.org/10.1039/c0xx00000x>
- Galvão, C. N., Sanches, L. M., Mathiazzi, B. I., Ribeiro, R. T., Petri, D. F. S., & Carmona-Ribeiro, A. M. (2018). Antimicrobial coatings from hybrid nanoparticles of biocompatible and antimicrobial polymers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19102965>
- Gonzalo, T., & Ángeles, Y. M. (2011). *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*. 169–200.
- Hazam, P. K., Akhil, R., Jerath, G., Saikia, J., & Ramakrishnan, V. (2019). Topological effects on the designability and bactericidal potency of antimicrobial peptides. *Biophysical Chemistry*, 248(August 2018), 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpc.2019.02.005>
- Hover, B. M., Kim, S. H., Katz, M., Charlop-Powers, Z., Owen, J. G., Ternei, M. A., Maniko, J., Estrela, A. B., Molina, H., Park, S., Perlin, D. S., & Brady, S. F. (2018).

- Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Nature Microbiology*, 3(4), 415–422. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0110-1>
- Huang, K. S., Yang, C. H., Huang, S. L., Chen, C. Y., Lu, Y. Y., & Lin, Y. S. (2016). Recent advances in antimicrobial polymers: A mini-review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9). <https://doi.org/10.3390/ijms17091578>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2020). ScienceDirect Antibiotics : past , present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51(Figure 1), 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Irshad, K., Rehman, K., Sharif, H., & Akash, M. S. H. (2020). Antimicrobial Polymer Coating. *Polymer Coatings*, 347–358. <https://doi.org/10.1002/9781119655145.ch15>
- Jain, A., Duvvuri, L. S., Farah, S., Beyth, N., Domb, A. J., & Khan, W. (2014). Antimicrobial Polymers. *Advanced Healthcare Materials*, 3(12), 1969–1985. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400418>
- Kamaruzzaman, N. F., Tan, L. P., Hamdan, R. H., Choong, S. S., Wong, W. K., Gibson, A. J., Chivu, A., & De Fatima Pina, M. (2019). Antimicrobial polymers: The potential replacement of existing antibiotics? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112747>
- Kenawy, E. R., Worley, S. D., & Broughton, R. (2007). The chemistry and applications of antimicrobial polymers: A state-of-the-art review. *Biomacromolecules*, 8(5), 1359–1384. <https://doi.org/10.1021/bm061150q>
- Konai, M. M., Bhattacharjee, B., Ghosh, S., & Haldar, J. (2018). Recent Progress in Polymer Research to Tackle Infections and Antimicrobial Resistance. *Biomacromolecules*, 19(6), 1888–1917. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00458>
- Krepker, M., Prinz-Setter, O., Shemesh, R., Vaxman, A., Alperstein, D., & Segal, E. (2018). Antimicrobial carvacrol-containing polypropylene films: Composition, structure and function. *Polymers*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/polym10010079>

- Li, X., Bai, H., Yang, Y., Yoon, J., Wang, S., & Zhang, X. (2019). Supramolecular Antibacterial Materials for Combatting Antibiotic Resistance. *Advanced Materials*, 31(5), 1–28. <https://doi.org/10.1002/adma.201805092>
- Liang, J., Sun, D., Yang, Y., Li, M., Li, H., & Chen, L. (2021). Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224, 113696. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113696>
- Lin, M., & Sun, J. (2022). Biosafety and Health Antimicrobial peptide-inspired antibacterial polymeric materials for biosafety. *Biosafety and Health*, March. <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2022.03.009>
- Ma, L., Zhang, Z., Li, J., Yang, X., Fei, B., Leung, P. H. M., & Tao, X. (2019). A New Antimicrobial Agent: Poly (3-hydroxybutyric acid) Oligomer. *Macromolecular Bioscience*, 19(5), 1–12. <https://doi.org/10.1002/mabi.201800432>
- Malachová, K., Praus, P., Rybková, Z., & Kozák, O. (2011). Antibacterial and antifungal activities of silver, copper and zinc montmorillonites. *Applied Clay Science*, 53(4), 642–645. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2011.05.016>
- Marquardt, F., Stöcker, C., Gartzén, R., Heine, E., Keul, H., & Möller, M. (2018). *Novel Antibacterial Polyglycidols : Relationship between Structure and Properties*. <https://doi.org/10.3390/polym10010096>
- Marta, Á., Muñoz-bonilla, A., & Fern, M. (2017). *Antimicrobial Polymers in the Nano-World*. 1–44. <https://doi.org/10.3390/nano7020048>
- Mayr, J., Bachl, J., Schlossmann, J., & Díaz, D. D. (2017). Antimicrobial and hemolytic studies of a series of polycations bearing quaternary ammonium moieties: Structural and topological effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). <https://doi.org/10.3390/ijms18020303>
- Michl, T. D., Locock, K. E. S., Griesser, S. S., Haeussler, M., Meagher, L., & Griesser, H. J. (2016). 4 - Bio-inspired antimicrobial polymers. In *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-105-4.00004-3>



- Morais, A. F., Gomes, S. D. L., de Souza, C. C., Chevallier, P., Mantovani, D., & Vieira, R. S. (2020). Biopolymer-based coatings for cardiovascular applications. *Biopolymer Membranes and Films*, 273–287. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818134-8.00011-0>
- Muñoz-Hernández, O. (1978). Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Gaceta Medica de Mexico*, 114(6), 271–273. [http://www.humv.es/revista-valdecilla/1\\_1/1\\_mecanismos\\_de\\_resistencia\\_a\\_los\\_antimicrobianos.pdf](http://www.humv.es/revista-valdecilla/1_1/1_mecanismos_de_resistencia_a_los_antimicrobianos.pdf)
- Muñoz, C., & Groot, H. (2015). *Búsqueda de péptidos antimicrobianos nuevos en secreciones de piel de ranas*. 60.
- Nagaraja, A., Jalageri, M. D., Puttaiahgowda, Y. M., Raghava Reddy, K., & Raghu, A. V. (2019). A review on various maleic anhydride antimicrobial polymers. *Journal of Microbiological Methods*, 163(June), 105650. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2019.105650>
- Namivandi-Zangeneh, R., Sadrearhami, Z., Dutta, D., Willcox, M., Wong, E. H. H., & Boyer, C. (2019). Synergy between Synthetic Antimicrobial Polymer and Antibiotics: A Promising Platform to Combat Multidrug-Resistant Bacteria [Research-article]. *ACS Infectious Diseases*, 5(8), 1357–1365. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00049>
- Namivandi-Zangeneh, R., Wong, E. H. H., & Boyer, C. (2021). Synthetic Antimicrobial Polymers in Combination Therapy: Tackling Antibiotic Resistance. *ACS Infectious Diseases*, 7(2), 215–253. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00635>
- Olascoaga-Del Angel, K. S., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., Galicia-Sánchez, M. del C., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, S. J., & Castañeda-Sánchez, J. I. (2018). Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Gaceta Medica de Mexico*, 154(6), 681–688. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003445>
- Pal Singh Chauhan, N., Egtesadi, N., Rezvani, Z., & Mozafari, M. (2019). Functionalised antimicrobial polymers. *Biocidal Polymers*, 199–228.

<https://doi.org/10.1515/9783110639131-009>

- Pan, Y., Xia, Q., & Xiao, H. (2019). Cationic polymers with tailored structures for rendering polysaccharide-based materials antimicrobial: An overview. *Polymers*, *11*(8). <https://doi.org/10.3390/polym11081283>
- Park, E. S., Moon, W. S., Song, M. J., Kim, M. N., Chung, K. H., & Yoon, J. S. (2001). Antimicrobial activity of phenol and benzoic acid derivatives. *International Biodeterioration and Biodegradation*, *47*(4), 209–214. [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(01\)00058-0](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(01)00058-0)
- Pham, P., Oliver, S., & Boyer, C. (2022). Design of Antimicrobial Polymers. *Macromolecular Chemistry and Physics*, *2200226*, 2200226. <https://doi.org/10.1002/macp.202200226>
- Qiao, G. (2017). Antimicrobial Polymeric Nanoparticles. *Progress in Polymer Science*. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.07.007>
- Qiu, H., Si, Z., Luo, Y., Feng, P., Wu, X., & Hou, W. (2020). *The Mechanisms and the Applications of Antibacterial Polymers in Surface Modification on Medical Devices*. *8*(November). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00910>
- Rahimi, M., Noruzi, E. B., Sheykhsaran, E., Ebadi, B., Kariminezhad, Z., Molaparast, M., Mehrabani, M. G., Mehramouz, B., Yousefi, M., Ahmadi, R., Yousefi, B., Ganbarov, K., Kamounah, F. S., Shafiei-Irannejad, V., & Kafil, H. S. (2020). Carbohydrate polymer-based silver nanocomposites: Recent progress in the antimicrobial wound dressings. *Carbohydrate Polymers*, *231*(November), 115696. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115696>
- Ren, W., Cheng, W., Wang, G., & Liu, Y. (2016). *Developments in Antimicrobial Polymers*. 1–8. <https://doi.org/10.1002/pola.28446>
- Ruhal, R., & Kataria, R. (2021). Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. *Microbiological Research*, *251*(July), 126829. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126829>

- Sengupta, D., Leontiadou, H., Mark, A. E., & Marrink, S. J. (2008). Toroidal pores formed by antimicrobial peptides show significant disorder. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, *1778*(10), 2308–2317. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.06.007>
- Sivakanthan, S., Rajendran, S., Gamage, A., Madhujith, T., & Mani, S. (2020). Antioxidant and antimicrobial applications of biopolymers: A review. *Food Research International*, *136*, 109327. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109327>
- Sun, H., Wang, Y., & Song, J. (2021). Polymer vesicles for antimicrobial applications. *Polymers*, *13*(17). <https://doi.org/10.3390/polym13172903>
- Sun, J., Li, M., Lin, M., Zhang, B., & Chen, X. (2021). High Antibacterial Activity and Selectivity of the Versatile Polysulfoniums that Combat Drug Resistance. *Advanced Materials*, *33*(41), 1–11. <https://doi.org/10.1002/adma.202104402>
- Syafiq, R., Sapuan, S. M., Zuhri, M. Y. M., Ilyas, R. A., Nazrin, A., Sherwani, S. F. K., & Khalina, A. (2020). Antimicrobial activities of starch-based biopolymers and biocomposites incorporated with plant essential oils: A review. *Polymers*, *12*(10), 1–26. <https://doi.org/10.3390/polym12102403>
- Timofeeva, L., & Kleshcheva, N. (2011). *Antimicrobial polymers : mechanism of action , factors of activity , and applications*. 475–492. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2920-9>
- Toh, H. W., Toong, D. W. Y., Ng, J. C. K., Ow, V., Lu, S., Tan, L. P., Wong, P. E. H., Venkatraman, S., Huang, Y., & Ang, H. Y. (2021). Polymer blends and polymer composites for cardiovascular implants. *European Polymer Journal*, *146*(January). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110249>
- Upadhy R, K., Shenoy, L., & Venkateswaran, R. (2018). Effect of intravenous dexmedetomidine administered as bolus or as bolus-plus-infusion on subarachnoid anesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, *34*(3), 46–50. <https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP>
- Victoria, M., & Solís, R. (2020). *Polímeros Con Actividad Antibacteriana En Implantes*. 44. [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103437/RODILLA SOLIS MARIA](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103437/RODILLA_SOLIS_MARIA)

VICTORIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Vleugels, M. E. J., Varela-Aramburu, S., De Waal, B. F. M., Schoenmakers, S. M. C., Maestro, B., Palmans, A. R. A., Sanz, J. M., & Meijer, E. W. (2021). Choline-Functionalized Supramolecular Copolymers: Toward Antimicrobial Activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Biomacromolecules*, 22(12), 5363–5373.  
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01293>

Yang, K., Han, Q., Chen, B., Zheng, Y., Zhang, K., Li, Q., & Wang, J. (2018). Antimicrobial hydrogels: Promising materials for medical application. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 2217–2263. <https://doi.org/10.2147/IJN.S154748>

Yang, Y., Cai, Z., Huang, Z., Tang, X., & Zhang, X. (2017). *Antimicrobial cationic polymers : from structural design to functional control*. September, 1–12.  
<https://doi.org/10.1038/pj.2017.72>

Yu, H., Han, X., & Pérez, D. Q. (2021). Humanity faces disaster: Antimicrobial resistance. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, 20(3), 1–9.