

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES INTRAHOSPITALARIAS  
PREVENTION OF NOSOCOMIAL DISEASES

# EL COBRE Y LA PLATA EN LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

*Copper and silver in medical devices*

POR CRISTIAN MIRANDA Y JOHANNA CASTAÑO

EL DESAFÍO DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN ES EL DISEÑO DE UN MATERIAL POLIMÉRICO QUE ELIMINE LAS BACTERIAS PATÓGENAS QUE OCASIONAN LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL. SU BASE SERÁ EL PVC Y A ESTE SE LE INCORPORARÁN NANOPARTÍCULAS DEL TIPO CORE-SHELL, DONDE LAS NANOESTRUCTURAS DE COBRE SERÁN RECUBIERTAS DE PLATA.

THE CHALLENGE OF A RESEARCH PROJECT AT THE UNIVERSITY OF CONCEPCIÓN IS THE DESIGN OF A POLYMERIC MATERIAL THAT WILL ELIMINATE THE PATHOGENIC BACTERIA THAT CAUSES NOSOCOMIAL PNEUMONIA. ITS BASE IS THE PVC WITH INCORPORATED CORE-SHELL NANOPARTICLES, WHERE COPPER NANOSTRUCTURES WILL BE COATED WITH SILVER.

#### CRISTIAN MIANDA

Ingeniero de Proyectos del área de Biomateriales y doctor en Ciencias mención en Química año 2014, Universidad de Concepción. Investigador principal del Proyecto Fondef: Desarrollo de materiales poliméricos antimicrobianos con nanoestructuras del tipo núcleo-coraza (cobre-plata) como agente activo, para la prevención de infecciones intrahospitalaria.

*Project Engineer of Biomaterials and Doctor in Sciences, mention in Chemistry 2014, University of Concepción. Principal investigator of the Fondef Project: Development of antimicrobial polymeric materials with core-shell (copper-silver) nanostructures as an active agent for the prevention of nosocomial infections.*

#### JOHANNA CASTAÑO

Doctor en Ciencia e Ingeniería de los Materiales de la Universidad de Concepción. Investigadora del centro científico "Unidad de Desarrollo Tecnológico", de la Universidad de Concepción. Directora del Proyecto Fondef: Desarrollo de materiales poliméricos antimicrobianos con nanoestructuras del tipo núcleo-coraza (cobre-plata) como agente activo, para la prevención de infecciones intrahospitalaria.

*Doctor in Science and Materials Engineering, University of Concepción. Scientific researcher at the "Development Technology Unit Center", University of Concepción. Fondef project director: Development of antimicrobial polymeric materials with core-shell (copper-silver) nanostructures as an active agent for the prevention of nosocomial infections.*

Las infecciones nosocomiales o intrahospitalarias contribuyen a la morbilidad y mortalidad de pacientes internados en establecimientos de atención de salud. Las mayores tasas de prevalencia se presentan en las unidades de cuidados intensivos y en salas o servicios de traumatología o cirugía de enfermedades agudas, afectando fundamentalmente a pacientes vulnerables, debido a su edad avanzada, enfermedades subyacentes o quimioterapia.

En Chile se notifican anualmente alrededor de 70 mil infecciones de estas características y se estima que prolongan 10 días en promedio la estadía hospitalaria, lo cual significaría 700 mil días cama utilizados en su tratamiento y un costo para el país de US\$ 70 millones. Cabe señalar, que esta información de costo es parcial, pues solo considera estadía hospitalaria, utilización de antimicrobianos y procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Otros costos como secuelas, subsidios, licencias, alteración de la vida familiar y muerte, son difíciles de evaluar en términos económicos, pero no por ello desestimados al referirse a las infecciones intrahospitalarias.

#### EL PELIGRO DE LA NEUMONÍA

Las infecciones de esta clase más frecuentes son aquellas asociadas a las heridas quirúrgicas, las vías urinarias y las vías respiratorias inferiores. En este último caso, la neumonía asociada a la ventilación mecánica es la infección más recurrente y presenta además una alta tasa de letalidad. Se considera que su incidencia es de 3% por día en pacientes conectados a respiradores en unidades de cuidados intensivos.

Así, por ejemplo, en el año 2007, el Ministerio de Salud de Chile evaluó la letalidad en 791 pacientes con neumonías asociadas a ventilación mecánica, provenientes de 24 hospitales

Nosocomial infections contribute to the morbidity and mortality of patients hospitalized in health care facilities. The higher prevalence of cases are present in intensive care units and in rooms or service of trauma, surgery or acute diseases. This situation affects primarily vulnerable patients due to their advanced age, underlying diseases and chemotherapy.

In Chile, 70 thousand infections of these features are notified annually, and it is estimated that they prolong the hospital stay in about 10 days in average. This means 700 thousand days bed used in their treatment with a cost for the country of US\$ 70 millions. It should be noted that this cost information is only partial, because it only considers the direct cost of care and hospital stay, antimicrobial therapy and diagnostic and therapeutic procedures. Other costs as aftermath, subsidies, licenses, disruption of family life and death are hard to evaluate in economic terms, but they should not be dismissed when referring to nosocomial diseases.

#### THE DANGER OF PNEUMONIA

The most frequent among this type of infections are the ones associated with the surgical wounds, urinary tract and lower respiratory tract. In the last case, pneumonia associated with mechanical ventilation is the most recurrent and also has a high case-fatality rate. It is believed that its incidence is 3% per day in patients connected to respirators in intensive care units.

Thus, for example, in the year 2007, the Health Ministry of Chile evaluated the case fatality rate in 791 patients with pneumonia associated with mechanical ventilation, coming from 24 hospitals (87.7% of all patients with pneumonia associated with mechanical ventilation reported in the period). It was demonstrated that around 57% of all deaths due to pneumonia were related to nosocomial infections.

(87,7% de todos los pacientes con neumonías asociadas a ventilación mecánica notificados en el período) y se evidenció que alrededor del 57% de todas las muertes por neumonía estuvieron relacionadas con infecciones intrahospitalarias.

En el tratamiento de esta enfermedad se utiliza una extensa gama de antibióticos, lo que ha permitido reducir la letalidad. Sin embargo, en la última década, se han registrado incrementos en la resistencia de las bacterias patógenas a los antibióticos comúnmente usados en las unidades de cuidados intensivos. Otro problema adicional es la capacidad de algunas bacterias de desarrollar mecanismos moleculares que impliquen resistencias cruzadas entre antimicrobianos de distintas familias.

Lo señalado anteriormente limita las opciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial, particularmente de pacientes con enfermedades graves o con inmunodependencia, con el consecuente incremento de la tasa de letalidad.

#### EL PROBLEMA

La neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica está íntimamente relacionada al uso del tubo endotraqueal. Estos dispositivos invasivos evaden las defensas naturales del huésped (paciente) y permiten el acceso de microorganismos en ambientes habitualmente estériles. La superficie de los tubos endotraqueales, tanto externa como interna, actúa como un sustratum que permite la adhesión de los microorganismos. Después de la formación de la capa inicial de microorganismos, se comienza a formar una biopelícula.

Las estrategias para la eliminación de biopelículas consisten básicamente en evitar la adherencia (manejo de materiales, uso de antibióticos o anticoagulantes), limitar la diferenciación y congregación bacteriana y la administración de bacteriófagos específicos.

La búsqueda de materiales que tengan incorporados antimicrobianos de liberación sostenida es una de las estrategias más prometedoras, pues con ellos se evitaría la colonización superficial en los dispositivos médicos.

Los tubos endotraqueales son fabricados generalmente de silicona o de polivinilcloruro (PVC), siendo este último el más utilizado debido a su bajo costo. Se estima que en Chile se utilizan anualmente alrededor de 400 mil tubos endotraqueales y casi un tercio de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos requieren la inserción de uno durante su estadía. Los tubos endotraqueales de PVC favorecen la adherencia de la biopelícula en comparación con los de silicona, debido a su superficie porosa.

#### UNA POSIBLE SOLUCIÓN

La solución propuesta apunta al diseño de un material polimérico antibacteriano de liberación sostenida, que evite y/o reduzca la formación de biopelículas en su superficie y que pueda ser transformado mediante las técnicas habituales del procesamiento de termoplásticos. El material polimérico base será el PVC y a este se le incorporarán nanoestructuras del tipo núcleo-coraza, donde el cobre estará recubierto por plata. Además, estas nanoestructuras serán encapsuladas en un polímero hidrofílico (teniendo en consideración que la hidrofilia es la tendencia de una superficie a ser húmeda o a absorber agua), tal como la polivinilpirrolidona, que actuará como portador, agente estabilizante y lubricante.

*A wide range of antibiotics, are used in the treatment of this disease. This has enabled us to reduce the lethality. However, in the last decade, there have been increases in the resistance of pathogenic bacteria to antibiotics commonly used in intensive care units. An additional problem is the ability of certain bacteria to develop molecular mechanisms involving cross-resistance between antimicrobial agents from different families.*

*The above limits the options for the treatment of nosocomial pneumonia, particularly in patients with serious illnesses or with immunodependence, with the consequent increase in the fatality rate.*

#### THE PROBLEM

*Nosocomial pneumonia associated with mechanical ventilation is intimately related to the use of endotracheal tube. These invasive devices evade the natural defenses of the host (patient) and allow the access of microorganisms in normally sterile environments. The surface of the endotracheal tubes, both external and internal, acts as a sustratum that allows the adhesion of the microorganisms. After the formation of the initial coat of microorganisms, a biofilm begins to develop.*

*Strategies for the elimination of biofilms consist basically in avoiding adherence (handling of materials, antibiotics use or blood thinners), limit the differentiation and bacterial congregation and the administration of specific bacteriophages.*

*The search for materials that incorporate sustained-release antimicrobials is one of the most promising strategies, since they could avoid the superficial colonization in medical devices.*

*Endotracheal tubes are usually made of silicone or polyvinylchloride (PVC), the latter being the most widely used due to its low cost. It is estimated that in Chile around 400 thousand endotracheal tubes are used annually. Almost a third of the patients hospitalized in intensive care units require the insertion of one during their stay. The endotracheal tube of PVC favor the adhesion of the biofilms in comparison with those made of silicon, due to its porous surface.*

#### A POSSIBLE SOLUTION

*The proposed solution aims to the design of an antibacterial polymeric material of sustained-release, to avoid and/or reduce the formation of biofilms on its surface. The aim is to transform it using the standard techniques of the processing of thermoplastics. The polymeric material will be based on PVC with the incorporation of core-shell nanostructures, where copper will be coated with silver. In addition, these nanostructures will be encapsulated in a hydrophilic polymer (taking into consideration that the hydrophilicity is the tendency of a surface to be wet or to absorb water), as the polyvinylpyrrolidone, who will act as a carrier, stabilizing agent and lubricant.*

*The incorporation of metallic antibacterial agents to polymeric materials is not new. There are patents on the subject that registered the use of these antibacterial metal agents in the manufacture of medical devices such as catheters and endotracheal tubes.*

*These composite materials (metal particles-polymer) possess advantages in comparison with the antibacterial coatings on the basis of metal ions, which are applied to current medical devices. Two of them are, the control of the amount of antibacterial at the local level and the manifestation of a relatively persistent local activity over time.*

La incorporación de agentes antibacterianos metálicos a materiales poliméricos no es nueva; existen patentes en el tema que registran el uso de estos agentes antibacterianos metálicos en la fabricación de dispositivos médicos tales como catéteres y tubos endotraqueales.

Estos materiales compuestos (partículas metálicas-polímero) poseen ventajas en comparación con los recubrimientos antibacterianos en base a iones metálicos, que se aplican a los dispositivos médicos actuales, tales como el control de la cantidad de antibacteriano a nivel local y la manifestación de una actividad local relativamente persistente a lo largo del tiempo.

Es importante destacar que la solución propuesta se diferenciará fundamentalmente de las reportadas en que el agente antibacteriano se podrá diseñar en función de los requerimientos del uso final del material y además en la sinergia de los agentes antibacterianos, plata y cobre, pues la combinación de ellos ofrecerá una mayor protección frente a los patógenos intrahospitalarios.

En el diseño del material polimérico antibacteriano convergen tres disciplinas científicas: la química inorgánica, química de los polímeros y la microbiología, las cuales están encaminadas a la preparación de un material compuesto funcional en base a PVC, polímero hidrofílico y nanoestructuras metálicas. En otras palabras, la unión de estos tres componentes principales permitirá que cada uno de ellos conserve o potencie sus propiedades, así, por ejemplo, el PVC debe conservar sus propiedades físico-mecánicas que lo hace apto para la fabricación de dispositivos médicos y las nanoestructuras metálicas del tipo núcleo-coraza poseerán propiedades antimicrobianas diferenciadas.

#### EL DISEÑO DEL MATERIAL

El diseño del material polimérico antibacteriano, que es el principal elemento de investigación científica de este proyecto, no es la simple mezcla de sus componentes, sino un proceso innovador, donde se explora cómo incorporar nanoestructuras metálicas antimicrobianas activas en matrices poliméricas. Inhibir el crecimiento de los patógenos nosocomiales en polímeros antibacterianos es la oportunidad y el desafío que pretende abordar este proyecto.

La investigación científica está dirigida a la obtención de un material antibacteriano a través del mezclado en fundido, donde las nanoestructuras del tipo núcleo-coraza se dispersen y distribuyan homogéneamente en la matriz del PVC.

De acuerdo a la literatura consultada, no hay reportes que acrediten polímeros nanocompuestos obtenidos por el método mezclado en fundido, en donde haya una distribución y dispersión homogénea de las nanopartículas metálicas.

Este proyecto tiene una duración de 36 meses. En su desarrollo han participado la Universidad de Concepción, Sylex Chile Ltda. y Comercial World Compu Ltda.

*It is important to emphasize that the proposed solution will differ fundamentally from those reported, first because the antibacterial agent will be designed focusing on the requirements of the end use of the material. In addition, the synergy of the antibacterial agents (silver and copper), when combined, will offer greater protection against nosocomial pathogens.*

*Three scientific disciplines converge in the design of the antibacterial polymeric: inorganic chemistry, polymers chemistry and microbiology. The aim is to prepare a functional composite material based on PVC, hydrophilic polymer with metallic nanostructures. In other words, the union of these three main components will allow each one of them to retain or enhance their properties. For example, PVC has to maintain its physical-mechanical properties, that makes it suitable for the manufacture of medical devices and the core-shell metallic nanostructures will possess differentiated antimicrobial properties.*

#### THE DESIGN OF THE MATERIAL

*The design of the antibacterial polymeric material, which is the primary element of scientific research in this project, is not the simple combination of its components. It is an innovative process that explores the incorporation of active metallic antimicrobial nanostructures in polymer matrices. The challenge and opportunity of this project is to inhibit the development of nosocomial pathogens in antibacterial polymers.*

*The scientific research is aimed at obtaining an antibacterial material through the melt blended, where the core-shell nanostructures are disbanded and distributed homogeneously in the array of PVC.*

*According to the literature consulted, there are no reports that prove polymer nanocomposites obtained by the melt-blended method, where a homogeneous distribution and dispersion of metal nanoparticles has been obtained.*

*This project has an extension of 36 months. University of Concepción, Sylex Chile Ltda., and Comercial World Compu Ltda., have collaborated in its formulation.*