

Matar o repel·lir? Superfícies antimicrobianes basades en plata *Kill or repel? Silver-based antimicrobial surfaces*

Cristina García-Bonillo,^{1,2} Robert Teixidó,^{1,3} Joan Gilabert-Porres³ i Salvador Borrós^{1,3}

¹ Universitat Ramon Llull. Institut Químic de Sarrià (IQS), Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT)

² Laboratoris Rubió, SL i Products and Technology, SL

³ Tractivus, SL

Resum: Els dispositius mèdics són essencials per a la prevenció i el tractament d'un gran nombre de malalties. Tanmateix, el seu ús generalitzat pot provocar-ne la colonització bacteriana. Per açò, actualment hi ha un esforç global per desenvolupar tecnologies que dotin els dispositius mèdics de propietats antimicrobianes [1, 2]. Entre aquestes estratègies, es troba la deposició de plata sobre les superfícies d'aquests dispositius. Aquesta estratègia, però, obre un debat interessant: què és més efec-tiu, matar els bacteris mitjançant l'alliberament controlat de plata per evitar la infecció, o impedir només que colonitzin el dispositiu mèdic?

Paraules clau: Modificació de superfícies, dispositiu mèdic, superfície bacteriofòbica, superfície bactericida, biopel·lícula.

Abstract: Medical devices are essential for prevention and treatment of a wide range of diseases. However, their widespread use can cause bacterial colonization. For this reason, there is a global effort to develop new technologies that give anti-microbial properties to medical devices. Among these technologies, surface modification with silver to prevent bacterial coloni-zation is one of the most widely proposed techniques,¹ launching a debate on what is most efficient: to kill bacteria to prevent infection by releasing silver, or just to prevent the bacterial colonization of medical devices?

Keywords: Surface modification, medical device, bacteriophobic surface, bactericide surface, biofilm.

Els dispositius mèdics són essencials per a la prevenció, el tractament i l'alleujament de les malalties dels pacients. De tots els dispositius, els invasius són els més usats, principalment per al diagnòstic i els propòsits terapèutics en gairebé totes les especialitats mèdiques.

No sorprèn que les infeccions en aquests dispositius siguin el seu principal problema, que causa la pèrdua d'efectivitat del dispositiu i la infecció del pacient. Aquestes infeccions associades a la implantació d'un dispositiu mèdic i desenvolupades a l'àmbit hospitalari s'anomenen *infeccions nosocomials* [3, 4], i actualment són considerades un problema de salut pública global i prioritari per l'Organització Mundial de la Salut [5].

Com a exemple, als Estats Units s'implanten anualment més de 5 milions de catèters venosos centrals, dels quals més de 80 000 s'han de retirar a causa de les obstruccions provocades per la proliferació dels bacteris [4, 6], fet que obliga a tractar de manera crònica més del 50% dels pacients a qui s'havia col·locat aquests catèters, perquè presenten bacteriè-

mia i sèpsia [6]. En el cas de la Unió Europea, les complicacions relacionades amb la implantació d'un catèter venós sumen de mitjana més de 1 000 morts per any i país [7, 8], mentre que si s'implanta un catèter urinari, el risc d'infecció en el cinquè dia d'implantació està al voltant del 75%, independentment de la malaltia original o de l'estat del pacient [9-11]. S'estima que la mortalitat associada a aquestes infeccions és del 21% [12]. Als Estats Units s'informa d'1,7 milions d'infeccions anuals associades a la colonització de catèters urinaris: en aquest cas, les infeccions causen al voltant de 99 000 morts i un sobrecost de més de 20 000 milions de dò-lars al sistema sanitari americà per any [8].

Els patògens que causen aquestes infeccions nosocomials solen ser bacteris o altres microorganismes amb una alta tole-rància als antibiòtics i biocides d'ús comú als hospitals [13]. A causa de la pressió selectiva que pateixen als ambients hospi-talaris, els bacteris en els últims anys han incorporat elements genètics de resistència als antibiòtics que els confereixen la capacitat de sobreviure als tractaments actuals i prolongats, i això pot provocar infeccions greus o cròniques als pacients [3, 14]. Entre les infeccions adquirides cròniques per als pacients, les més habituals són les infeccions urinàries, les pneumònies i les sèpsies [8, 14]. Per tant, els bacteris que causen al voltant del 80% de les malalties infeccioses nosocomials són patò-gens associats principalment al tracte respiratori i l'urinari, entre els quals destaquen diferents soques de les espècies se-

Correspondència: Salvador Borrós
Universitat Ramon Llull. Institut Químic de Sarrià. Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT)
Via Augusta, 390. 08017 Barcelona
Tel.: +34 932 672 000
A/e: salvador.borros@iqs.url.edu

güents: *Staphylococcus aureus* [15], *Clostridium difficile* [16], *Escherichia coli* [17], *Pseudomonas aeruginosa* [18] i *Klebsiella pneumoniae* [19]. Els antibiòtics més usats per combatre aquestes soques són els pertanyents a la família de les β -lactamases, com ara les cefotaximes i les oxacilines, l'ampicil·lina de tipus C i els carbapenems [19]. Aquests antibiòtics són d'ús oral o intravenós i poden arribar a utilitzar-se entre una setmana i quinze dies. Això prolonga l'estada del pacient a l'hospital, la qual cosa incrementa el risc que adquireixi una altra infecció o complicació relacionada i augmenta considerablement el cost total del tractament [8, 19, 20].

Les soques bacterianes que colonitzen els dispositius mèdics habitualment ho fan per adherència física a la superfície després d'una contaminació puntual del dispositiu [21]. Els bacteris comencen la infecció utilitzant els seus apèndixs, com ara els flagels, els *pili*, les fibres *curli* i diferents sistemes d'adhesió, i passen de bacteris planctònics a bacteris adherits de manera puntual, que progressivament perden els apèndixs, es fixen a la superfície, es dupliquen i construeixen estructures de protecció al seu voltant, també anomenades *biopehícules* [22, 23].

És interessant destacar que la interacció de qualsevol tractament antimicrobià amb els bacteris té lloc principalment a les membranes externes d'aquests [24]. Aquesta interacció es perd en el mateix moment en què els bacteris s'autoprotegeixen amb estructures basades principalment en exopolisacàrids, les quals es coneixen com a *biopehícules* o *biofilms*, sense haver d'adquirir prèviament resistències als antibiòtics [25]. Per això, per evitar la infecció, primerament cal impedir la colonització de la superfície del dispositiu mèdic i, en conseqüència, la formació d'aquests *biofilms*.

És per aquesta raó que s'està duent a terme un esforç global per frenar la incidència d'aquestes infeccions utilitzant noves estratègies que no impliquin els antibiòtics. El panorama actual gira al voltant d'aconseguir dispositius mèdics resistents a la colonització bacteriana modificant-ne les superfícies, per atorgar-los la característica de dispositiu antimicrobià bactericida o bacteriofòbic. La diferència entre aquests dos tipus rau en el fet que l'agent bactericida està dissenyat per matar el 99,9% de la població bacteriana en un període d'entre 18 i 24 hores, mentre que un agent bacteriofòbic tan sols inhibeix l'adhesió del bacteri a la superfície [26]. Com a exemples del primer cas, es poden trobar dispositius mèdics amb agents bactericides a la superfície, com són els antibiòtics embeguts

en un hidrogel que en controla l'alliberament, que es van comercialitzar cap al 2001 [27]. Però, actualment, aquests tipus d'aparells estan fora del mercat i el seu ús està associat a la investigació, perquè tenen una efectivitat baixa i no solucionen el problema de la resistència als antibiòtics, en comparació amb el seu cost de fabricació.

Com a antimicrobians alternatius als antibiòtics, s'estan explorant noves teràpies basades en pèptids antimicrobians [28], nanopartícules [29], vacunes [30], enzims lítics [13] o fagoteràpia [31], però aquestes tècniques estan en un primer estadi de desenvolupament o no s'han considerat solucions generals, i el seu ús es redueix a aplicacions específiques o, de nou, a finalitats de recerca [32, 33].

També es poden afegir bactericides a les superfícies dels dispositius mèdics usant metalls. Alguns metalls compleixen funcions cel·lulars que no poden complir les molècules orgàniques i, per tant, són indispensables per als bacteris [34]. No obstant això, metalls com la plata (Ag) són extremament verinosos per a la majoria dels bacteris i tenen una alta activitat microbicida a concentracions baixes en forma d'ió [29, 34].

En concret, les sals de plata com a agent antimicrobià en l'àmbit mèdic han tingut un recorregut històric interessant. Durant segles, l'efecte antibacterià de l'ió de plata s'ha utilitzat per prevenir infeccions en ferides obertes: per exemple, per a les sutures de reparació de les llàgrimes vaginals després del part o per a la desinfecció dels ulls [34]. Actualment podem trobar al mercat pel·lícules o apòsits amb sals de plata [35] i recobriments basats en sals de plata per a dispositius mèdics, com ara catèters urinaris amb hidrogels que contenen aquestes sals i alliberen els ions fins que s'esgoten o es dissolen completament en el medi [36, 37].

Però, fins ara, el mecanisme d'acció d'aquest efecte antimicrobià de la plata difícilment es troba explicat a la bibliografia científica. Únicament hi ha pinzellades sobre el mecanisme amb què l'ió plata pot afectar la cadena de transport d'electrons a la membrana bacteriana, com es pot intercalar amb el DNA i dificultar-ne la replicació introduint mutacions o com pot afectar els grups tiol de les proteïnes i els enzims [38-41]. Degut al fet que la plata no pareix afectar d'una manera dirigida ni a un sistema en concret dels bacteris, aquests no han desenvolupat sistemes de resistència específics per a l'ió plata: els sistemes de resistència que s'han detectat són efectes

físics [42] o mutacions puntuals que no reporten avantatges als bacteris [41, 43].

Aquesta relació entre versatilitat i efectivitat antibacteriana ha permès que la plata trobi un lloc en la lluita contra les infeccions nosocomials. Com s'ha comentat prèviament, hi ha dispositius implantables amb alliberament de sals de plata [44], alliberament de nanopartícules [45] i, fins i tot, superfícies contínues de plata metàl·lica [1]. Aquesta varietat de plataformes per garantir la interacció entre la plata i el bacteri posa de manifest la incertesa que hi ha entorn de la manera com la plata aconsegueix el seu efecte antibacterià en entorns biològics. Depenent del tipus de dispositiu, de l'entorn on estigui implantat i del tipus de bacteri que hi hagi al medi, podem observar que cada estratègia de difusió de la plata té un comportament antibacterià diferent, degut a les diferències en la interacció de la plata amb els bacteris.

En aquest escenari, podem establir que hi ha diferents perspectives en l'ús de la plata com a agent antimicrobià: matar els bacteris mitjançant l'alliberament d'ions plata, creant una superfície bactericida, o repel·lir-ne l'adhesió a la superfície modificada amb plata, creant una superfície bacteriofòbica. Per aquest motiu, en el present article ens agradaria discutir quina és l'estratègia més adequada per evitar la colonització bacteriana dels dispositius mèdics amb l'ús de la plata. Per a això, considerem dues superfícies on s'ha immobilitzat plata mitjançant un film polimèric sobre silicona, el material principal de la majoria dels dispositius mèdics esmentats prèviament.

Les dues superfícies presentades en aquest treball es basen en dos films polimèrics capaços de reduir l'ió plata a partir d'una sal i dipositar-lo sobre la superfície, per obtenir dues superfícies recobertes amb plata metàl·lica, flexibles i estables. Les diferències entre aquestes dues superfícies rau en la quantitat de plata dipositada, la forma en què està estructurada i la capacitat d'alliberament d'ions plata al medi que tenen. Aquestes diferències entre estructures marquen el comportament que tenen enfront dels bacteris i en determinen l'activitat antimicrobiana: si es tracta d'una superfície bactericida o bacteriofòbica.

Aquestes dues superfícies tenen com a característiques en comú la base (polidimetilsiloxà, o PDMS), la hidrofobicitat (amb angles de contacte superiors a 130°; dades no mostrades) i la nanoestructuració i l'homogeneïtat (figura 1). La diferència més important entre elles rau en la quantitat total de plata que s'hi ha dipositat: el procediment A és capaç de retenir més quantitat de plata sobre la seva estructura, mentre que el procediment B en reté aproximadament vint-i-cinc vegades menys (dades no mostrades).

Com s'ha comentat prèviament, les superfícies proposades poden reduir la plata i establir una capa de plata metàl·lica. Aquesta capa metàl·lica serà la que alliberi els ions plata mitjançant una oxidació localitzada de la superfície en entrar en contacte amb un medi aquós, i ho farà fins que s'esgoti, es bloquegi o el medi se sature. Per altra banda, certa quantitat de plata pot quedar quimioabsorbida a la superfície després de la reacció, en forma no reduïda, i alliberar-se en els primers

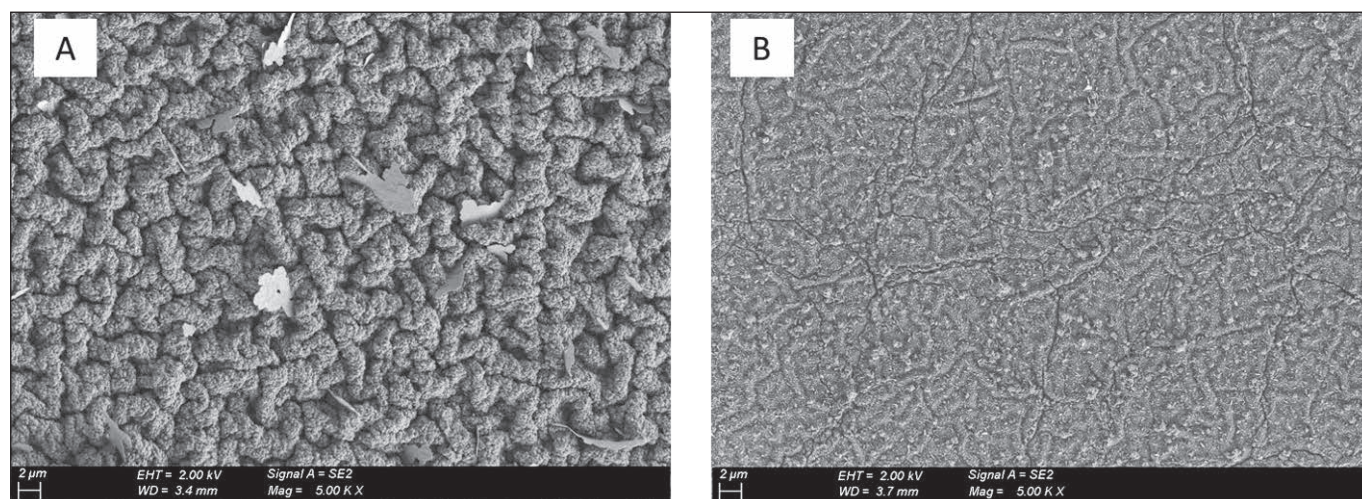


FIGURA 1. Imatges de microscòpia electrònica de rastreig d'emissió de camp de les dues superfícies proposades, A i B, sobre PDMS després de la seva fabricació. Es pot observar que els diferents recobriments polimèrics atorguen al PDMS diferents nanoestructures sobre les quals es diposita la plata. Arxiu dels autors.

minuts de contacte amb el medi aquós. Per comprovar l'alliberament de la plata des de les superfícies, així com mesurar la velocitat d'aquest alliberament, es va estudiar la quantitat de plata alliberada submergint les superfícies en tampó fosfat a 37°C durant 529 hores (aproximadament 23 dies). Es va prendre una mostra en diversos punts i es va quantificar la plata dissolta en el medi mitjançant plasma acoblat inductivament (ICP), que va mostrar la plata acumulada al medi per hora (figura 2).

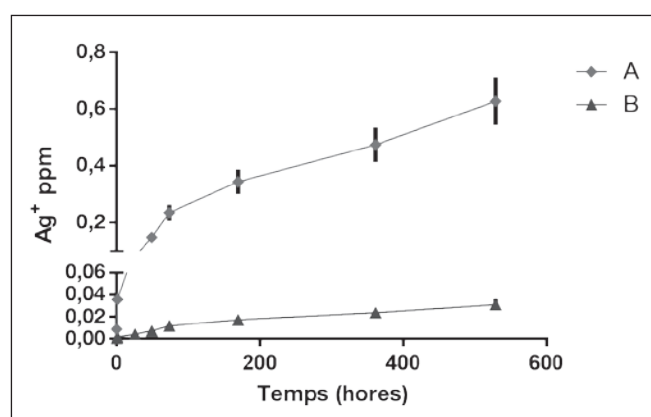


FIGURA 2. Dades de plata dissolta i acumulada al medi salí durant 23 dies a 37 °C. Les dades es van analitzar mitjançant plasma acoblat inductivament. Elaboració pròpia.

La figura 2 mostra dos perfils d'alliberament de plata. Inicialment, els dos recobriments alliberen plata ràpidament en els primers minuts, quan la superfície entra en contacte amb el medi per primera vegada. Després d'aquest primer punt, l'alliberament de plata és sostingut en el temps. Es pot observar que la superfície A és la superfície que allibera més quantitat de plata al medi, sense arribar a un estancament definit al llarg de la durada de l'estudi. Aquest comportament pot estar causat pel fet que hi hagi plata dipositada sobre la superfície en forma no reduïda (químioabsorbida), que és alliberada ràpidament en entrar en contacte amb el medi i produeix un efecte de xoc. A més a més, l'estructura de la superfície A ofereix una superfície específica més àmplia, amb un gran nombre de solcs, com es pot observar en la figura 1. Aquests solcs sobre els quals descansa el film de plata metàl·lica proporcionen més superfície d'oxidació, cosa que pot traduir-se en un alliberament més gran d'ions plata al medi. Per altra banda, la superfície B allibera plata en quantitats molt menors, amb una clara tendència a l'estancament. Aquest fet pot indicar que la quantitat de plata químioabsorbida a la superfície és inferior a la registrada a la superfície A i que,

a més, com que disposa de menys superfície específica, l'oxidació del film de plata metàl·lica és menor, ja que està menys exposat.

Per tant, tot i que es registra una mateixa dinàmica d'alliberament de plata en ambdues superfícies, hi ha clares diferències en la quantitat de plata alliberada en tots dos casos, que indiquen que es tracta de superfícies amb comportaments diferents en medi aquós. Aquestes diferències poden ser clau a l'hora d'evitar la colonització bacteriana i de veure com interaccionen aquestes superfícies amb els bacteris.

En primer lloc, s'estudia l'afectació dels ions plata alliberats al creixement dels bacteris. En concret, a *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, soca gramnegativa; se n'analitza el model d'adhesió, la formació de biopel·lícules i la infecció. Per a això, es posa en contacte un inòcul bacterià en medi complet a 37 °C amb les superfícies durant més de 18 hores. S'estudia l'evolució dels bacteris per mitjà d'espectrofotometria: se'n mesura la densitat òptica a 600 nm. Com a control de creixement, s'utilitza un cupó de PDMS sense recobrir, i es té aquesta corba com a referència del desenvolupament bacterià correcte (figura 3).

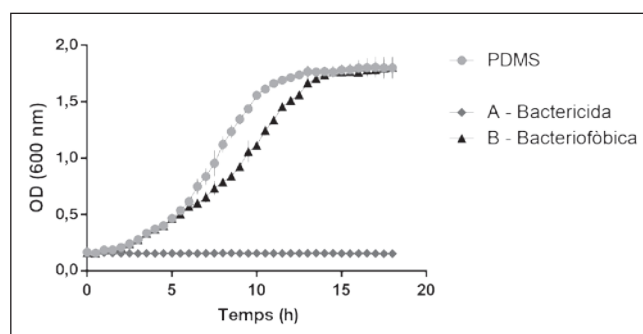


FIGURA 3. Corbes de creixement de *P. aeruginosa* PAO1 a 37 °C en medi complet (mesures per espectrofotometria a 600 nm). Elaboració pròpia.

Com es pot observar en el gràfic de creixement de la figura 3, l'ió produeix efectes molt diferents en el creixement dels bacteris a les dues superfícies (A i B), fet que pot associar-se directament a la quantitat d'ions alliberada (figura 2). Com més ions s'alliberen al medi, com és el cas de la superfície A, més afectat queda el creixement dels bacteris. De fet, la superfície A l'inhibeix completament, ja que no s'aprecia un canvi en la mesura de la densitat òptica al llarg de les hores d'observació del cultiu. En el cas de la superfície B, es pot observar que té una fase d'adaptació una mica més prolongada que el control,

però que arriba a la fase exponencial i a la fase estacionària amb normalitat, desplaçant el creixement un temps. Aquest desplaçament pot venir donat per l'alliberament d'ions plata al medi, que afecten el creixement dels bacteris, però que són metabolitzats per aquests; en minimitzen l'efecte bactericida a causa de la baixa concentració en què es troben. Només aquest aspecte de retard del creixement i adaptació al medi ja és beneficiós per a un dispositiu mèdic modificat amb aquesta tecnologia contra infeccions de bacteris oportunistes o patògens, ja que aquests se solen trobar en una proporció molt baixa, i encara que no siguin eliminats pel dispositiu, sí que poden ser inhibits i alentits.

Després de finalitzar l'estudi es comprova la viabilitat dels bacteris en contacte amb la superfície A per veure si aquesta té un efecte bactericida o bacteriostàtic sobre la població. Es recull una alíquota procedent de l'estudi de la corba de creixement i es reinocula en medi fresc. Els bacteris recollits creixen amb dificultat, i s'observa una corba aberrant i amb una fase d'adaptació anormalment llarga. Això indica que els ions plata alliberats des de la superfície A afecten la viabilitat dels bacteris i n'inhibeixen el creixement, encara que sense arribar a eliminar la població completament. D'aquesta manera, la superfície A pot definir-se com a bactericida, ja que és capaç d'eliminar aproximadament el 90% de la població (dades no mostrades). Des del punt de vista de la superfície B, la viabilitat dels bacteris en contacte amb la superfície esmentada ha quedat demostrada pel mateix experiment de creixement.

Amb l'objectiu de comprovar que l'efecte dels ions alliberats no depèn de la soca d'estudi, s'han inclòs diferents soques bacterianes i s'han elaborat corbes de creixement amb els medis, la temperatura i el temps apropiats (medis complets, entre 25 °C i 42 °C i entre 18 h i 50 h, segons la soca). Les soques bacterianes s'han escollit d'acord amb les seves característiques: models d'infecció i de formació de biofilm en laboratori (*P. aeruginosa* PAO1, *E. coli* HB101), models d'infecció en diferents òrgans gramnegatius (*E. coli* UPEC, *K. pneumoniae*) i grampositiu (*S. aureus* VR), i soques probiòtiques (*Lactobacillus*).

Per poder comparar l'efecte entre soques, s'ha escollit l'últim punt de la corba de creixement i s'ha representat respecte al control, a fi d'obtenir el percentatge d'inhibició de creixement (figura 4).

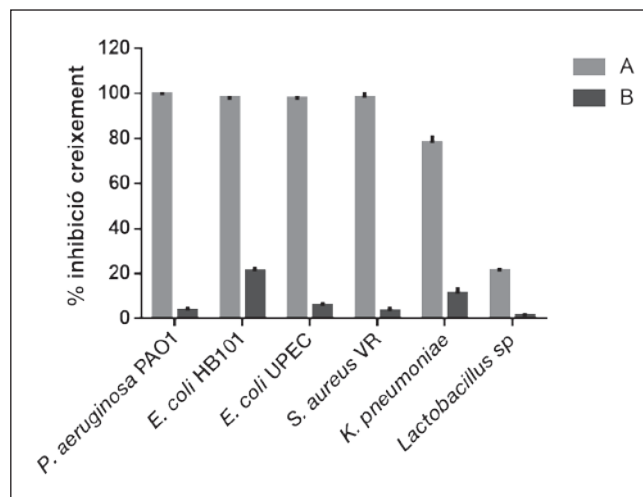


FIGURA 4. Percentatge d'inhibició del creixement de diferents soques bacterianes en contacte amb les dues superfícies proposades (A i B) respecte al control de creixement, en presència de PDMS. Elaboració pròpia.

Com es pot observar en la figura 4, l'efecte bactericida de la superfície A es manté en totes les soques, a excepció dels probiòtics. Això pot ser degut al fet que aquestes soques probiòtiques del gènere *Lactobacillus* tenen la capacitat de reduir l'ió plata present al medi a plata metàl·lica, cosa que genera nanopartícules no tòxiques per a si mateixes. D'aquesta manera, metabolitzarien l'ió plata i n'eliminarien els efectes tòxics [46]. Tot i així, actualment no es coneix amb exactitud aquest mecanisme ni com el bacteri és capaç d'internalitzar els ions de manera selectiva i reduir-los eficaçment. No obstant això, es pot observar com la quantitat d'ions alliberats per la superfície A és tan elevada que fins i tot la població total de bacteris amb mecanismes de defensa enfront de l'ió plata es redueix al voltant del 20%. En aquest cas, com que són bacteris del gènere *Lactobacillus* íntegrament probiòtics, una reducció de la població no es considera un efecte beneficiós de la superfície envers el dispositiu mèdic i el pacient, ja que, si es redueix la població de probiòtics, es pot deixar lliure un nínxol colonitzable per espècies patògenes oportunistes.

D'altra banda, la superfície B no afecta el creixement de les soques probiòtiques, mentre que pot inhibir la resta de soques estudiades entre el 10% i el 20%.

Un cop determinat l'efecte bactericida de la superfície A i establert que la quantitat d'ions plata alliberada per la superfície B afecta molt lleugerament el creixement dels bacteris, es procedeix a determinar el grau d'adhesió bacteriana a aquestes superfícies.

Per fer això, es posen en contacte les superfícies A i B i un control de PDMS amb *P. aeruginosa* PAO1 durant 18 hores a 37 °C, en medi complet i condicions estàtiques per afavorir l'adhesió dels bacteris a les superfícies. Després, els cupons es renten en tampó fosfat per retirar els bacteris que no s'hagin adherit correctament a la superfície, s'aplica un procediment d'extracció de biofilm i bacteris adherits i, posteriorment, es compten les unitats formadores de colònia (CFU). Així doncs, la figura 5 mostra un recompte de CFU sobre les superfícies proposades respecte al control de PDMS.

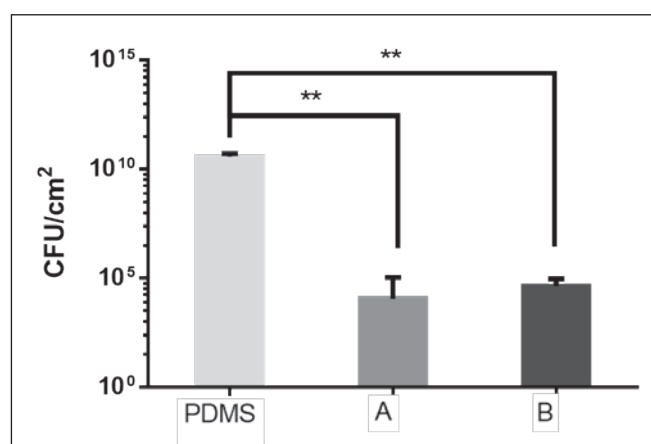


FIGURA 5. Recompte d'unitats formadores de colònia en els diferents cupons proposats: control amb PDMS i superfícies A i B, després de 18 hores d'incubació a 37 °C en condicions estàtiques amb *P. aeruginosa* PAO1. Elaboració pròpia.

En el gràfic de la figura 5 podem observar que el nombre de CFU recuperades del cupó de PDMS està al voltant de 10¹¹ CFU/cm², segurament en forma de multicapa bacteriana estructurada com a biopel·lícula. Amb aquesta dada com a referència, podem observar que a les dues superfícies el nombre de CFU disminueix aproximadament en 5 ordres de magnitud.

Observant les CFU recuperades de la superfície A, es pot observar que no difereixen de les obtingudes de la superfície B. Aquesta dada inicialment sorprèn, ja que, com s'ha exposat anteriorment, la superfície A és capaç de reduir la població de bacteris al medi i inhibir-ne el creixement, de manera que el nombre de bacteris en estat planctònic al medi és molt més reduït que el dels bacteris que estan en contacte amb la superfície B. No obstant això, la superfície B manté un nombre igual de CFU que el de la superfície A, i les diferències no són significatives.

Atès que la superfície B presenta la mateixa adhesió bacteriana que la superfície A, es pot concloure que aquesta té característiques bacteriofòbiques, ja que és capaç de repel·lir el

nombre més alt de bacteris presents al medi. Ja s'ha comentat que les superfícies dissenyades presenten una hidrofobicitat elevada (angle de contacte superior a 130°, condicions de superhidrofobicitat), que, juntament amb la topografia específica, pot ser la causa d'aquest efecte bacteriofòbic. És important remarcar que aquest efecte no està relacionat amb la quantitat d'ions plata que les superfícies poden alliberar al medi, fet que obre una nova via per obtenir superfícies antibacterianes en dispositius mèdics que no impliquin l'eliminació dels bacteris, sinó que en previnguin l'adhesió i la formació de biofilms a la superfície.

Aquesta aproximació presenta l'avantatge que s'eliminen els problemes de resistències i no afecta la flora bacteriana no patògena.

Conclusions

Les dues superfícies basades en plata que s'han presentat en aquest treball tenen propietats antimicrobianes en grau divers, determinades per les seves diferents característiques fisicoquímiques. Les principals diferències entre aquestes superfícies rau en la quantitat de plata metàl·lica dipositada sobre seu i en el comportament que presenten en medis aquosos. S'ha estudiat l'alliberament de plata des d'aquestes superfícies i com afecta el creixement dels bacteris: destaca la superfície A, amb efecte inhibitor i bactericida a causa de la quantitat d'ions alliberada. A més a més, l'efecte de l'ió no depèn de la soca bacteriana que s'estudiï. La superfície B també allibera plata: pot reduir la velocitat de creixement dels bacteris, però no n'afecta la viabilitat final. No obstant això, la superfície B presenta un efecte bacteriofòbic remarcable. Per tant, controlant la manera de dipositar la plata es poden dissenyar superfícies amb un efecte fonamentalment bactericida, o amb capacitat d'inhibir el creixement del biofilm sobre la superfície, fet que obre un ventall de possibilitats per a la protecció antibacteriana dels dispositius mèdics.

Es pot dir que les dues superfícies presentades en aquest treball s'han desenvolupat amb propòsits diferents i es poden aplicar a dispositius mèdics basats en silicona que requereixin tractar de manera diferencial els bacteris presents al medi. Si la necessitat del dispositiu és combatre els bacteris pròxims amb un efecte bactericida localitzat, evitant la colonització però també actuant contra la població bacteriana local, es

podrà implementar la superfície tipus A sobre el dispositiu. Ara bé, un efecte bactericida sostingut en el temps podria no ser recomanable, a causa de la pèrdua clara de microbiota a la qual estaria exposat el pacient. Aquesta pèrdua de població bacteriana natural pot arribar a alliberar nínxols colonitzables per espècies oportunistes o patògens a dosis infectives baixes, i agreujar o començar una infecció. A més, com s'ha exposat anteriorment, el fet d'alliberar un antimicrobià com a únic mètode de defensa del dispositiu mèdic contra una colonització no seria desitjable. Per aquest motiu, defensem l'estratègia obtinguda amb la superfície B, que evita la deposició de qualsevol resta biològica sobre la superfície i exerceix un efecte de repulsió sobre l'adhesió dels bacteris. Aquest mètode d'ús de la plata com a substància bacteriofòbica creiem que és clau per evitar la colonització bacteriana de qualsevol dispositiu mèdic basat en silicona, i les infeccions conseqüents, al mateix temps que s'eliminen els problemes de resistències i no s'afecta la flora bacteriana no patògena.

Agraïments

Volem agrair a la Generalitat de Catalunya la distinció de Grup de Recerca Consolidat 2017 SGR 1559 al Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), i a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement, la beca predoctoral 2016 DI 073 concedida a Cristina García-Bonillo en col·laboració amb Laboratorios Rubió, SL i Products and Technology, SL.

Referències i altres fonts

[1] GILBERT-PORRES, J.; MARTÍ, S.; CALATAYUD, L.; RAMOS, V.; ROSELL, A.; BORRÓS, S. «Design of a nanostructured active surface against gram-positive and gram-negative bacteria through plasma activation and in situ silver reduction». *ACS Appl. Mater. Interfaces* [en línia], 8 (1) (2016), p. 64-73. <<https://doi.org/10.1021/acsami.5b07115>>.

[2] YANG, Z.; WU, Y.; WANG, J.; CAO, B.; TANG, C. Y. «In situ reduction of silver by polydopamine: a novel antimicrobial modification of a thin-film composite polyamide membrane». *Environ. Sci. Technol.* [en línia], 50 (17) (2016), p. 9543-9550. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01867>>.

[3] KHAN, H. A.; AHMAD, A.; MEHBOOB, R. «Nosocomial infections and their control strategies». *Asian Pacific Journal of Tropical*

Biomedicine [en línia] [Elsevier], 5 (7) (2015), p. 509-514. <<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>>.

[4] DESROUSSEAUX, C.; SAUTOU, V.; DESCAMPS, S.; TRAORÉ, O. «Modification of the surfaces of medical devices to prevent microbial adhesion and biofilm formation». *J. Hosp. Infect.* [en línia], 85 (2) (2013), p. 87-93. <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.06.015>>.

[5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The burden of health care-associated infection worldwide* [en línia], 2011. <http://www.who.int/infection-prevention/publications/burden_hcai/en/>.

[6] BJÖRLING, G.; JOHANSSON, D.; BERGSTRÖM, L.; STREKALOVSKY, A.; SÁNCHEZ, J.; FROSTELL, C.; KALMAN, S. «Evaluation of central venous catheters coated with a noble metal alloy: A randomized clinical pilot study of coating durability, performance and tolerability». *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* [en línia], 106 (6) (2018), p. 2337-2344. <<https://doi.org/10.1002/jbm.b.34041>>.

[7] TACCONELLI, E.; SMITH, G.; HIEKE, K.; LAFUMA, A.; BASTIDE, P. «Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: Literature- and registry-based estimates». *J. Hosp. Infect.* [en línia], 72 (2) (2009), p. 97-103. <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.12.012>>.

[8] KLEEVENS, R. M.; EDWARDS, J. R.; RICHARDS, C. L.; HORAN, T. C.; GAYNES, R. P.; POLLOCK, D. A.; CARDO, D. M. «Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002». *Public Health Rep.* [en línia], 122 (2) (2007), p. 160-166. <<https://doi.org/10.1177/003335490712200205>>.

[9] VERLEYEN, P.; RIDDER, D. de; POPPEL, H. van; BAERT, L. «Clinical application of the Bardex IC Foley catheter». *Eur. Urol.* [en línia], 36 (3) (1999), p. 240-246. <<https://doi.org/10.1159/000068005>>.

[10] AL-HAZMI, H. «Role of duration of catheterization and length of hospital stay on the rate of catheter-related hospital-acquired urinary tract infections». *Res. Reports Urol.* [en línia], 7 (2015), p. 41-47. <<https://doi.org/10.2147/RRU.S75419>>.

[11] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. «Health-care-associated infections acquired in intensive care units». A: *Annual Epidemiological Report for 2017*. Estocolm, 2019.

[12] HA, U.-S.; CHO, Y.-H. «Catheter-associated urinary tract infections: New aspects of novel urinary catheters». *Int. J. Antimicrob. Agents* [en línia], 28 (6) (2006), p. 485-490. <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.020>>.

[13] RIBEIRO, S. M.; FELÍCIO, M. R.; BOAS, E. V.; GONÇALVES, S.; COSTA, F. F.; SAMY, R. P.; SANTOS, N. C.; FRANCO, O. L. «New fron-

- tiers for anti-biofilm drug development». *Pharmacol. Ther.* [en línea], 160 (2016), p. 133-144. <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.006>>.
- [14] HAQUE, M.; SARTELLI, M.; MCKIMM, J.; BAKAR, M. A. «Health care-associated infections: An overview». *Infect. Drug Resist.* [en línea], 11 (2018), p. 2321-2333. <<https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>>.
- [15] SALMANOV, A.; LITUS, V.; VDOVYCHENKO, S.; LITUS, O.; DAVTIAN, L.; UBOGOV, S.; BISOYUK, Y.; DROZDOVA, A.; VLASENKO, I. «Healthcare-associated infections in intensive care units». *Wiad. Lek.*, 72 (5 cz 2) (2019), p. 963-969.
- [16] THOMAS, C.; STEVENSON, M.; RILEY, T. V. «Antibiotics and hospital-acquired clostridium difficile-associated diarrhoea: A systematic review». *J. Antimicrob. Chemother.* [en línea], 51 (6) (2003), p. 1339-1350. <<https://doi.org/10.1093/jac/dkg254>>.
- [17] HAGAN, E. C.; DONNENBERG, M. S.; MOBLEY, H. L. T. «Uropathogenic Escherichia coli». *EcoSal Plus* [en línea], 3 (2) (2009), p. 1-39. <<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.8.6.1.3>>.
- [18] PENDLETON, J. N.; GORMAN, S. P.; GILMORE, B. F. «Clinical relevance of the ESKAPE pathogens». *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* [en línea], 11 (3) (2013), p. 297-308. <<https://doi.org/10.1586/eri.13.12>>.
- [19] FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S. J. «Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options». *Nat. Rev. Microbiol.* [en línea], 13 (5) (2015), p. 269-284. <<https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>>.
- [20] REDACCIÓN. «Gasto de la infección nosocomial o cómo mejorar la calidad: un programa dirigido a clínicos y gestores». *EIDON* [en línea], 39 (2013), p. 68-75. <<https://doi.org/10.13184/eidon.39.2013.68-75>>.
- [21] DANIELS, K. R.; LEE, G. C.; FREI, C. R. «Trends in catheter-associated urinary tract infections among a national cohort of hospitalized adults, 2001-2010». *Am. J. Infect. Control* [en línea], 42 (1) (2014), p. 17-22. <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.026>>.
- [22] GUTMAN, J.; WALKER, S. L.; FREGER, V.; HERZBERG, M. «Bacterial attachment and viscoelasticity: Physicochemical and motility effects analyzed using quartz crystal microbalance with dissipation (QCM-D)». *Environ. Sci. Technol.* [en línea], 47 (1) (2013), p. 398-404. <<https://doi.org/10.1021/es303394w>>.
- [23] FLOYD, K. A.; EBERLY, A. R.; HADJIFRANGISKOU, M. «Adhesion of bacteria to surfaces and biofilm formation on medical devices». *A: Biofilms and implantable medical devices* [en línea]. Elsevier, 2017, p. 47-95. ISBN: 9780081003985. <<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100382-4.00003-4>>.
- [24] FERNANDES, P.; MARTENS, E. «Antibiotics in late clinical development». *Biochem. Pharmacol.* [en línea], 133 (2017), p. 152-163. <<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>>.
- [25] PALLASCH, T. J. «Antibiotic resistance». *Dent. Clin. North Am.* [en línea], 47 (4) (2003), p. 623-639. <[https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(03)00039-9)>.
- [26] RHEE, K. Y.; GARDINER, D. F. «Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal activity in the treatment of gram-positive bacterial infections». *Clin. Infect. Dis.* [en línea], 39 (5) (2004), p. 755-756. <<https://doi.org/10.1086/422881>>.
- [27] PUGACH, J. L.; DI TIZIO, V.; MITTELMAN, M. W.; BRUCE, A. W.; DICOSMO, F.; KHOURY, A. E. «Antibiotic hydrogel coated Foley catheters for prevention of urinary tract infection in a rabbit model». *J. Urol.* [en línea], 162 (3 I) (1999), p. 883-887. <<https://doi.org/10.1097/00005392-199909010-00084>>.
- [28] RISSO, A.; BRAIDOT, E.; SORDANO, M. C.; VIANELLO, A.; MACRI, F.; SKERLAVAJ, B.; ZANETTI, M.; GENNARO, R.; BERNARDI, P. «BMAP-28, an antibiotic peptide of innate immunity, induces cell death through opening of the mitochondrial permeability transition pore». *Mol. Cell. Biol.* [en línea], 22 (6) (2002), p. 1926-1935. <<https://doi.org/10.1128/MCB.22.6.1926>>.
- [29] WANG, L.; HU, C.; SHAO, L. «The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future». *Int. J. Nanomedicine* [en línea], 12 (2017), p. 1227-1249. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>>.
- [30] CHRISTIE, R. J.; FINDLEY, D. J.; DUNFEE, M.; HANSEN, R. D.; OLSEN, S. C.; GRAINGER, D. W. «Photopolymerized hydrogel carriers for live vaccine ballistic delivery». *Vaccine* [en línea], 24 (9) (2006), p. 1462-1469. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.05.048>>.
- [31] ROSSMANN, F. S.; RACEK, T.; WOBSE, D.; PUCHALKA, J.; RABENER, E. M.; REIGER, M.; HENDRICKX, A. P. A.; DIEDERICH, A. K.; JUNG, K.; KLEIN, C. [et al.]. «Phage-mediated dispersal of biofilm and distribution of bacterial virulence genes is induced by quorum sensing». *PLoS Pathog.* [en línea], 11 (2) (2015), p. 1-17. <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004653>>.
- [32] SIMÕES, M.; SIMÕES, L. C.; VIEIRA, M. J. «A review of current and emergent biofilm control strategies». *LWT - Food Sci. Technol.* [en línea], 43 (4) (2010), p. 573-583. <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2009.12.008>>.
- [33] BELOIN, C.; RENARD, S.; GHIGO, J. M.; LEBEAUX, D. «Novel approaches to combat bacterial biofilms». *Curr. Opin. Pharmacol.* [en línea], 18 (2014), p. 61-68. <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.005>>.
- [34] LEMIRE, J. A.; HARRISON, J. J.; TURNER, R. J. «Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applica-

- tions». *Nat. Rev. Microbiol.* [en línia], 11 (6) (2013), p. 371–384. <<https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>>.
- [35] ZOU, X.; DENG, P.; ZHOU, C.; HOU, Y.; CHEN, R.; LIANG, F.; LIAO, L. «Preparation of a novel antibacterial chitosan–poly(ethylene glycol) cryogel/silver nanoparticles composites». *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* [en línia], 28 (13) (2017), p. 1324–1337. <<https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1321346>>.
- [36] DIKON, A.; OLAH, R. «Silver coated Foley catheters: Initial cost is not the only thing to consider». *Am. J. Infect. Control* [en línia], 34 (5) (2006), E39–E40. <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.204>>.
- [37] BEATTIE, M.; TAYLOR, J. «Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: A systematic review of the literature». *J. Clin. Nurs.* [en línia], 20 (15–16) (2011), p. 2098–2108. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03561.x>>.
- [38] QING, Y.; CHENG, L.; LI, R.; LIU, G.; ZHANG, Y.; TANG, X.; WANG, J.; LIU, H.; QIN, Y. «Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies». *Int. J. Nanomedicine* [en línia], 13 (2018), p. 3311–3327. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S165125>>.
- [39] HOLT, K. B.; BARD, A. J. «Interaction of silver(I) ions with the respiratory chain of *Escherichia coli*: an electrochemical and scanning electrochemical microscopy study of the antimicrobial mechanism of micromolar Ag». *Biochemistry* [en línia], 44 (39) (2005), p. 13214–13223. <<https://doi.org/10.1021/bi0508542>>.
- [40] TIAN, X.; JIANG, X.; WELCH, C.; CROLEY, T. R.; WONG, T.-Y.; CHEN, C.; FAN, S.; CHONG, Y.; LI, R.; GE, C. [et al.]. «Bactericidal effects of silver nanoparticles on *Lactobacilli* and the underlying mechanism». *ACS Appl. Mater. Interfaces* [en línia], 10 (10) (2018), p. 8443–8450. <<https://doi.org/10.1021/acsami.7b17274>>.
- [41] GUPTA, A.; MATSUI, K.; LO, J. F.; SILVER, S. «Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*». *Nat. Med.* [en línia], 5 (2) (1999), p. 183–188. <<https://doi.org/10.1038/5545>>.
- [42] PANÁČEK, A.; KVÍTEK, L.; SMÉKALOVÁ, M.; VEČEŘOVÁ, R.; KOLÁŘ, M.; RÖDEROVÁ, M.; DYČKA, F.; ŠEBELA, M.; PRUCEK, R.; TOMANEC, O. [et al.]. «Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it». *Nat. Nanotechnol.* [en línia], 13 (2017), p. 1–7. <<https://doi.org/10.1038/s41565-017-0013-y>>.
- [43] LIAO, S.; ZHANG, Y.; PAN, X.; ZHU, F.; JIANG, C.; LIU, Q.; CHENG, Z.; DAI, G.; WU, G.; WANG, L. [et al.]. «Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*». *Int. J. Nanomedicine* [en línia], 14 (2019), p. 1469–1487. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S191340>>.
- [44] GOSHEGER, G.; HARDES, J.; AHRENS, H.; STREITBURGER, A.; BUERGER, H.; ERREN, M.; GUNSEL, A.; KEMPER, F. H.; WINKELMANN, W.; EIFF, C. von. «Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model: An analysis of the infection rate and toxicological side effects». *Biomaterials* [en línia], 25 (24) (2004), p. 5547–5556. <<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.008>>.
- [45] LEE, S. H.; JUN, B. H. «Silver nanoparticles: Synthesis and application for nanomedicine». *Int. J. Mol. Sci.* [en línia], 20 (4) (2019), p. 219–223. <<https://doi.org/10.3390/ijms20040865>>.
- [46] GARMASHEVA, I.; KOVALENKO, N.; VOYCHUK, S.; OSTAPCHUK, A.; LIVINS'KA, O.; OLESCHENKO, L. «*Lactobacillus* species mediated synthesis of silver nanoparticles and their antibacterial activity against opportunistic pathogens in vitro». *BiolImpacts* [en línia], 6 (4) (2016), p. 219–223. <<https://doi.org/10.15171/bi.2016.29>>.



C. García-Bonillo



R. Teixidó



J. Gilabert-Porres



S. Borrós

Cristina García-Bonillo és graduada en biotecnologia per la Universitat Politècnica de València (UPV) i especialitzada en microbiologia clínica per la Universitat de Barcelona (UB). Actualment desenvolupa el seu projecte de doctorat en bioenginyeria amb el Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT) a l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), sota la direcció del professor Salvador Borrós i col·laborant amb Laboratorios Rubió, SL; Products and Technology, SL, i Tractivus, SL.

Robert Teixidó és enginyer industrial per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), on també es va doctorar en química i enginyeria química. Es va especialitzar en nous materials bioelectrònics, per millorar-ne la interacció i la implantabilitat al cos humà. Després d'això, va cofundar Tractivus, SL, empresa emergent centrada en l'avenç dels dispositius mèdics i les tecnologies d'impressió en 3D, de la qual és director tecnològic.

Joan Gilabert-Porres és graduat en química per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), on també va obtenir el doctorat en bioenginyeria, focalitzat en la funcionalització de superfícies bioactives. Ha estès el seu camp d'investigació a la fabricació additiva de dispositius biomèdics personalitzats. A més, és cofundador i conseller delegat (CEO) de Tractivus, SL.

Salvador Borrós és doctor en enginyeria química per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Després de liderar una companyia de modificació de superfícies, va tornar a l'IQS-URL com a professor de ciència dels materials, i recentment n'ha estat nomenat director. Actualment és també el cap del Departament de Bioenginyeria i director del Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), grup d'excel·lència reconegut per la Generalitat de Catalunya i centre de referència en la transferència de tecnologia. Ha liderat més de cinquanta projectes i ha fundat cinc empreses derivades com a resultat de la feina desenvolupada al GEMAT.