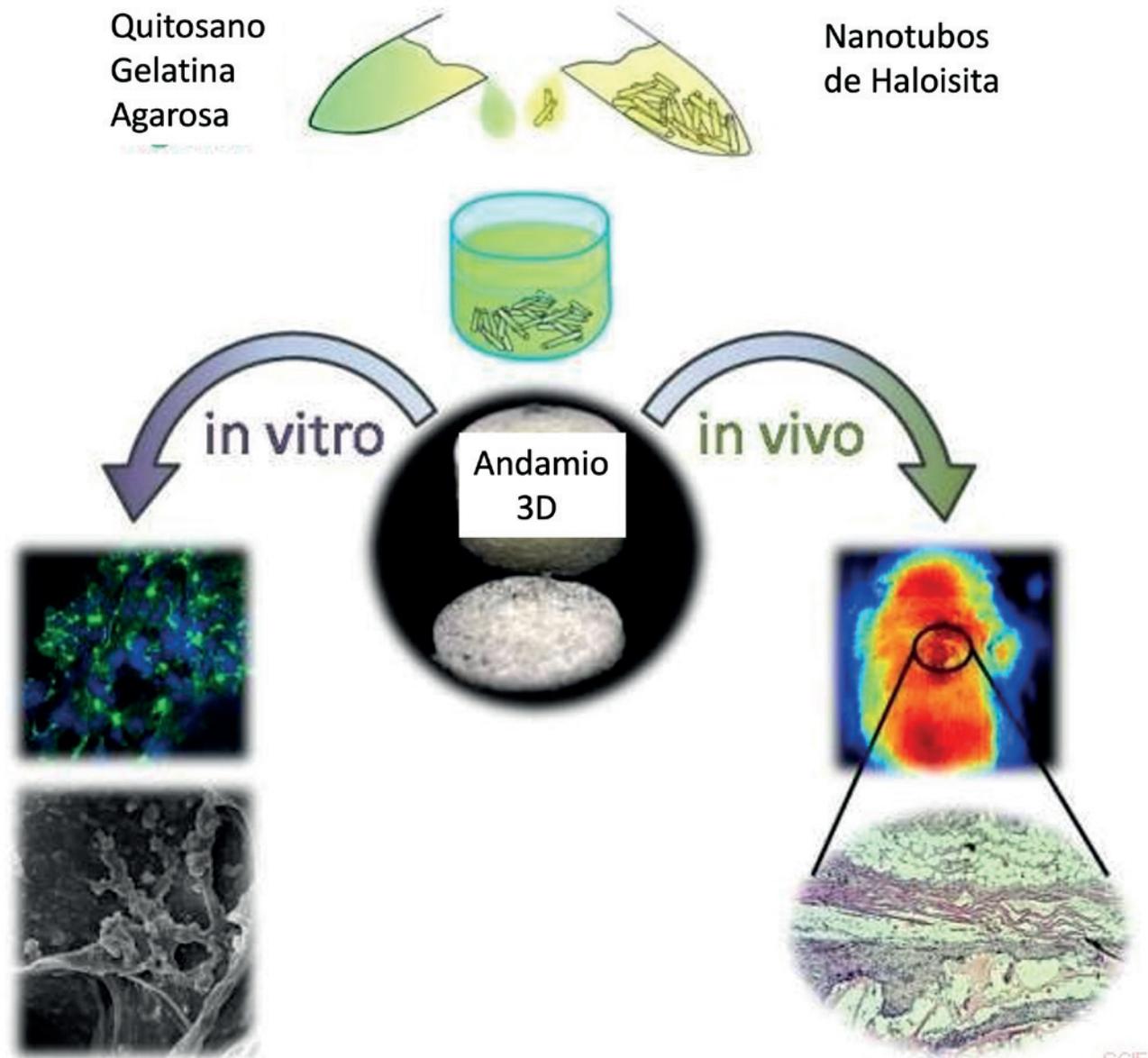


Los Polímeros en la medicina: lo viejo, lo no tan nuevo y... lo que vendrá



Humberto Vázquez Torres
Área de Polímeros, Departamento de Física
Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa



Abstract

Since ancient times, polymers such as silk, cellulose, and tree resins have been of great importance in the various cultures of the world. Although they were not known as polymers, until 1926, the year in which H. Staudinger enunciated the paradigm that "Polymers are formed by long chains of small molecules joined by covalent bonds." From that year on, intense scientific activity began to synthesize new polymers, to measure their properties and identify their possible applications. Thus, in Medicine, they have been applied in the formulation of medicinal tablets (pills), as bone cements and drug vehicles to be gradually released in the human body, among many applications. Currently, they are being used to develop structures for cell growth in the manufacture of tissues that can replace part or all of a damaged organ of the human body.

Keywords: polymers and biopolymers, medicinal tablets, prostheses in the human body, scaffolds for growing cellular tissues.

Resumen

Desde la antigüedad, las diversas culturas del mundo han usado polímeros como la seda, la celulosa y las resinas de árboles. Aunque no fueron conocidas como polímeros sino hasta 1926 cuando H. Staudinger enunció el paradigma de que "Los polímeros están formados por largas cadenas de pequeñas moléculas unidas por enlaces covalentes". A partir de ese año se inició una intensa actividad científica para sintetizar nuevos polímeros, medir sus propiedades e identificar sus posibles aplicaciones. En Medicina se han aplicado en la formulación de comprimidos (pastillas) medicinales, cementos óseos y vehículos de fármacos para ser liberados paulatinamente en

el cuerpo humano, entre muchas aplicaciones. Actualmente, se están utilizando para desarrollar estructuras para el crecimiento celular en la fabricación de tejidos que puedan reemplazar parte o la totalidad de un órgano dañado del cuerpo humano.

Palabras clave: polímeros y biopolímeros, tabletas medicinales, prótesis en el cuerpo humano, andamios para cultivar tejidos celulares.

Estimado lector: este artículo es una breve reseña sobre el uso de los polímeros en la medicina. No se pretende que sea exhaustivo y sólo se mencionarán algunos ejemplos representativos del fantástico desarrollo de los polímeros y su aplicación en el campo de la medicina.

Lo viejo: un poco de historia

El nombre de polímero lo acuñó el químico alemán Herman Staudinger en 1926 a partir de los términos "poli" (del griego, πολυς), prefijo que significa "muchos", y "mero" o "segmento" o "parte" (del griego: μέρος). Entonces, un polímero es una sustancia química de grandes cadenas o macromoléculas formadas por la unión covalente de muchas moléculas pequeñas o monómeros, que se llaman unidades monoméricas cuando están formando cadenas. Desde la antigüedad, se han usado varios polímeros naturales, aunque no se les llamaba con ese nombre porque no se conocían sus estructuras químicas. En ese tiempo lejano, la Química y sus métodos aún no se habían desarrollado. Ahora sabemos que muchas sustancias usadas desde hace miles de años son polímeros, tales como: la celulosa de vegetales, árboles y fibras de cáñamo, la resina segregada por algunos árboles al hacer cortes en sus cortezas, las fibras naturales de animales como la lana y la seda, el cue-

ro y los tendones, entre otros. Sin conocer mucho sobre la estructura química de los polímeros naturales, se prepararon empíricamente algunos polímeros sintéticos en el siglo XIX a partir de la modificación de los polímeros naturales con el propósito de mejorar sus propiedades físicas y su desempeño en diversas aplicaciones. Así, Charles Goodyear obtuvo el hule vulcanizado con azufre en 1839. Después, Cristian F. Schönbein sintetizó accidentalmente el nitrato de celulosa en 1898 (celulosa modificada con ácido nítrico) a partir del cual John W. Hyatt preparó el celuloide, usado durante mucho tiempo para fabricar juguetes y películas cinematográficas. Leo H. Baekeland sintetizó la baquelita en 1907 haciendo reaccionar el fenol con el formaldehído y obtuvo un material duro que no se reblandecía al ser calentado, es decir termofijo. Fue el primer polímero totalmente sintético, aún sin que se inventara el término. Luego se sintetizaron otros como el poliestireno (PS) en 1911, el poli(cloruro de vinilo) (PVC) en 1912, primeros polímeros sintéticos termoplásticos que se reblandecen al ser calentados para moldearse. Hermann Staudinger (profesor de química orgánica en el Instituto Federal Suizo de Tecnología en Zurich) causó intensas discusiones en la comunidad química internacional en 1920, casi todas en contra de su afirmación de que los materiales como el hule natural tienen masas molares muy altas. En un artículo titulado "Sobre la polimerización", Staudinger presentó varias reacciones que forman moléculas de masa molar grande al unir muchas y diversas moléculas pequeñas (lecturas recomendadas: Mülhaupt, R. "Hermann Staudinger and the Origin of Macromolecular Chemistry". *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (9): 1054-1063, 2004. DOI: 10.1002/anie.200330070. PMID 14983438. Cauich Rodríguez, J.V, Unidad de Materiales, CICY. Celebrando

100 años de la ciencia de los polímeros y su impacto en los biomateriales. Sociedad Polimérica de México, SPM. Salgado-Chavarría, D., Palacios-Alquisira, J., Cien años de Química Macromolecular. *Educ. Quím.*, 32[1], pp. 20-30, 2021. DOI: 10.22201/fq.18708404e.2021.1.76662. También hay breves historias en algunos libros sobre polímeros). En estas reacciones se unen las unidades repetitivas individuales mediante enlaces covalentes y estableció el paradigma "macromolecular". Se entiende la oposición de la comunidad científica a ese concepto porque prevalecía la idea de que los polímeros eran coloides resultantes de la asociación de muchas moléculas pequeñas unidas por fuerzas atractivas más débiles que los enlaces covalentes. Buena parte de su trabajo científico lo realizó perseverando en su propósito para demostrar que muchos otros materiales estaban constituidos por macromoléculas. Esta valiente actitud de Staudinger defendiendo lo que consideraba un conocimiento verdadero, aunque algunos de sus colegas trataron de convencerlo de que abandonara esa idea "errónea". Sin embargo, esa tenacidad y sus valiosas contribuciones a la química de los polímeros le hicieron merecedor al Premio Nobel en 1953. Invito a los lectores a que revisen los métodos que se han desarrollado y aplicado en la apertura de nuevas rutas del conocimiento como en este caso. Es más importante entender las bases de los métodos que sólo conocer los resultados logrados con ellos. En efecto, este nuevo concepto paradigmático ("macromoléculas") establecido por Staudinger en 1926 y aceptado en 1930 abarcó polímeros tanto sintéticos como naturales y fue la clave para desarrollar una amplia gama de materiales poliméricos modernos con aplicaciones innovadoras. Como éste, se establecido varios paradigmas en la ciencia, como la afirmación establecida en 1838 por

Schleiden y Schwann que propusieron formalmente que todos los organismos vivos en la Tierra están compuestos por células, casi un siglo después de que Robert Hook describiera como “células” las que formaban la estructura del corcho. Asimismo, la afirmación hecha por Pasteur, al decir que la vida no se genera espontáneamente, sino que proviene de otra vida. Los paradigmas, como señala Thomas Khun en su libro “La estructura de las revoluciones Científicas”: Originan cambios revolucionarios en la ciencias, que han resultado en muchos nuevos conocimientos posteriores. Volviendo a nuestro tema, ahora podemos distinguir fácilmente un polímero de otra sustancia que no lo es: se disuelve una cierta cantidad de ambas sustancias en un mismo disolvente por separado, y la solución más viscosa corresponderá a la del polímero. De hecho, si la soluciones se agitan con agitador de varilla, la solución polimérica asciende enrollándose en la varilla. En cambio, en la solución que no es polimérica, sino de moléculas pequeñas, se forma un vórtice.

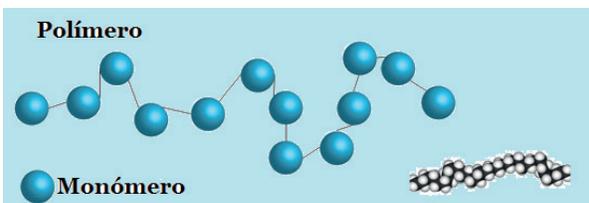


Figura 1. Comparación del tamaño de una cadena de polímero de cientos de miles de unidades monoméricas con el tamaño de un monómero.

Una vez establecido el paradigma macromolecular, primero Wallace Carothers en 1930 y posteriormente junto con Paul J. Flory sintetizaron poliamidas (nylons), poliésteres, neopreno, entre muchos otros. Curiosamente, el nylon substituyó a la seda en la confección de medias para mujeres,

por ser mucho más barato que la seda, lo cual causó zafarranchos entre compradoras de medias cuando escaseaban en la tiendas. También provocó enojo en mujeres de mucho poder adquisitivo porque: “Ahora cualquiera puede usar medias”. Muchos otros científicos han contribuido y siguen contribuyendo al desarrollo de la química, fisicoquímica y control de las propiedades mecánicas de los polímeros. Ahora se han sintetizado arquitecturas moleculares de los polímeros sintéticos y biopolímeros que son compatibles con el cuerpo humano (Pearce, 2021) como los homopolímeros y sus copolímeros lineales (al azar y en bloques), de injerto, ramificados o en forma de estrella, etc., pueden ser adaptadas con alta precisión para responder a las exigencias que demanda la tecnología moderna. Los productos de la química de polímeros son tan diversos que se usan en envases para alimentos, fibras textiles, autopartes, juguetes, aparatos electrónicos, artículos deportivos y utensilios domésticos. También se aplican en membranas para la desalinización del agua o para diálisis, como vehículos en la liberación controlada de fármacos, como prótesis en la práctica médica, y hasta biopolímeros en la Ingeniería de Tejidos, sólo por mencionar algunos ejemplos. Invito a los lectores a que busquen en la Internet las estructuras químicas tan diversas de los polímeros mencionados aquí.

Lo no tan viejo Facilitando la ingesta de las “pastillas”: tabletas comprimidas

Prácticamente todas las personas estamos familiarizadas con las tabletas comprimidas desde que fuimos niños y tal vez recordemos que algunas amargaban o tenían sabor desagradable cuando las manteníamos unos segundos en las boca (Figura 2). Son varios los polímeros que se usan en la formula-

ción de tabletas con distintos propósitos: como excipientes, diluyentes, aglutinantes, efervescentes, protectores y dosificadores, entre otros. Todos son afines con el agua y generalmente son degradables en el tracto digestivo, y desempeñan varias funciones: facilitan la dosificación y la desintegración, evitan su degradación en los jugos gástricos del estómago, limitan la facilidad de cristalización del principio activo y favorecen la biodisponibilidad (facilidad para ser asimilados por el cuerpo). Algunos se usan como recubrimiento para evitar que sean oxidados por el oxígeno del aire, disminuir o evitar un mal sabor, para retardar su liberación o para evitar que los ácidos estomacales las degraden y así puedan llegar al intestino en donde son absorbidos. Los polímeros más comúnmente usados en las tabletas son el almidón de maíz, de arroz y de papa, polietilenglicol de baja masa molar, celulosa microcristalina, gomas de acacia y de tragacanto, pectina y gelatina como recubrimiento en cápsulas. En años recientes empezó a usarse la polivinilpirrolidona (PVP) de diversa masa molar por su gran versatilidad en estas formulaciones: es soluble en agua y biodegradable, y se desempeña muy bien en el proceso de preparación de tabletas mediante extrusión en caliente, fundiéndose la fase cristalina del principio activo en presencia de la PVP, que al ser un buen diluyente evita que la sal del medicamento se recristalice al enfriarse. Esto aumenta su tiempo de caducidad.

Las estructuras simples de las unidades poliméricas, que varían generalmente en los grupos químicos colgantes de la cadena principal, se encuentran ampliamente distribuidos tanto en los polímeros sintéticos como en todos los sistemas biológicos. La celulosa, los tendones y la seda, por ejemplo, han sido utilizados desde tiempos ancestrales, por ejemplo, como mate-



Figura 2. Tabletillas y cápsulas de diversos colores para hacerlas atractivas, sobre todo a los niños.

rial de sutura de heridas. Los polímeros sintéticos son casi tan numerosos como los naturales (¡en sólo 100 años!) pero el auge de su desarrollo se inició aproximadamente en la Segunda Guerra Mundial. Así, los polímeros sintéticos encontraron rápidamente aplicaciones médicas, como los poliésteres y las poliamidas (nylons) usados como hilos de sutura. Dada la amplia gama de propiedades de los polímeros sintéticos, y su control logrado gracias al desarrollo de diversas técnicas de síntesis y su copolimerización en composición variada, se desarrollaron técnicas de preparación de dispositivos sensibles a los cambios de temperatura, campo magnético o de pH del medio, y condujeron a la preparación de “stents” (tubo de malla para endoprótesis de venas usados para aumentar el diámetro de las venas obstruidas por depósitos de colesterol), en los dispositivos con memoria de forma (polímeros que “recuerdan” o recuperan la forma antes de ser deformados al ser aplicado un estímulo externo), la preparación de hilos reforzados para sutura

con fibras orientadas o por su combinación con fibras de mayor resistencia mecánica (Lecturas recomendadas: Maitz, M.F., Applications of synthetic polymers in clinical medicine. Biosurface and Biotechnology, 1[3], pp. 161–176, 2015. DOI: 10.1016/j.bsbt.2015.08.002. Osorio-Delgado, M.A., Henao-Tamayo, L.J., Velásquez-Cock, J.A., Cañas-Gutierrez, A.I., Restrepo-Múnera, L.M., Gañán-Rojo, P.F., Zuluaga-Gallego, R.O., Ortiz-Trujillo, I.C., Castro-Herazo, C.I. Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos, DYNA 84(201) 241-252, 2017). Asimismo, se han preparado hidrogeles de polímeros entrecruzados químicamente, que se hinchan en agua para la liberación controlada de medicamentos en apósitos, membranas para diálisis y para usarse como andamios en la ingeniería de tejidos, entre muchas otras aplicaciones. También se han sintetizado copolímeros formados por el principio activo o medicamento y otro monómero para obtener los llamados polímeros conjugados. Por ejemplo, atorvastatina con poliuretano para la liberación controlada en tabletas orales para reducir el colesterol (Zapata-Catzin, 2018), ibuprofeno con polisacáridos como las fructanas para eliminar infecciones del colon (Miramontes, 2020). Los grupos reactivos, colgantes en las cadenas po-

líméricas, generalmente ofrecen la posibilidad de funcionalizar su superficie para conferirles mayor biocompatibilidad, sin afectar sus propiedades mecánicas. Por ejemplo, modificación de andamios de poli(ácido poliláctico) (PLA) electrohilado y modificado superficialmente con plasma de otro compuesto como el pirrol o la alilamina (Coyoy-Zalgado, 2023).

Limpiando la sangre: membranas para diálisis

Las membranas sintéticas están compuestas principalmente de un polímero hidrofóbico y componentes hidrófilos. Las membranas de filtración de poliarilsulfonas (PSf) y de polisulfona (PES) y polivinilpirrolidona (PVP) son las más importantes (Figura 3). Pero también se preparan con poliamida (PA), policarbonato (PC), y poliacrilonitrilo (PAN), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), diacetato de celulosa (DAC) o copolímero de poli(alcohol vinílico) (PVA) con poli(acetato de vinilo) (PVAc), o membranas de silicón nanoporosas. La hidrofiliidad de la PVP o el polietilenglicol (PEG) en la membrana facilitan la formación de poros y también mejoran las propiedades antiincrustantes y la compatibilidad con la sangre.

Aliviando el dolor en vías urinarias: catéteres uretrales

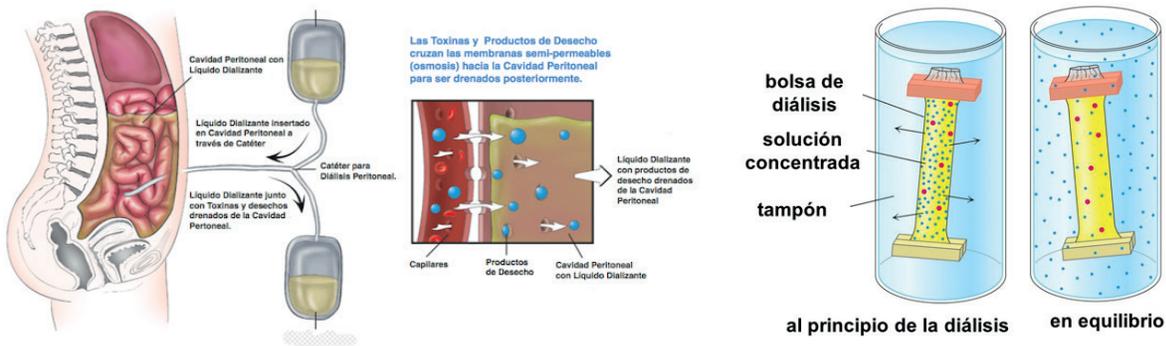


Figura 3. Uso de polímeros en la fabricación de cartuchos de diálisis peritoneal.

Los catéteres de silicón recubiertos con poli(metacrilato de hexaetileno) (PHMA) se usan sin problemas de infección durante cuatro semanas, pero ese lapso puede aumentarse si se recubren con el copolímero de poli(hidroxietilo de metacrilato de metilo) (PHEMA) y PMMA, entre otros usados comercialmente.

Pegando lo que se rompió: cementos óseos

Los cementos óseos de PMMA sintetizado *in situ* se usan para fijar prótesis metálicas en dientes y del acetábulo (cabeza) del fémur de cadera fracturada (Figura 4). Debido a que la polimerización del monómero de MMA es exotérmica, se disuelven previamente en su monómero pequeñas perlas de PMMA, para reducir la proporción del monómero, que genera calor al polimerizarse, y evitar los daños por calentamiento del tejido del hueso. El

PMMA no favorece el crecimiento celular en el fémur para adherirse al hueso, por lo que se ha agregado fosfato de calcio y ionómero vítrio (con características de vidrio) para favorecer el crecimiento celular entre el hueso y la prótesis metálica. También se ha copolimerizado el monómero de metacrilato de metilo (MMA) con derivados acrílicos aromáticos que pueden favorecer el crecimiento celular, pero esta opción no ha sido aplicada en cementos óseos comerciales (Cevantes-Uc, 2005).



Figura 4. Cementos óseos acrílicos para reparar las fracturas de cadera.

USO DE POLÍMEROS (BIOPOLÍMEROS) EN MEDICINA.

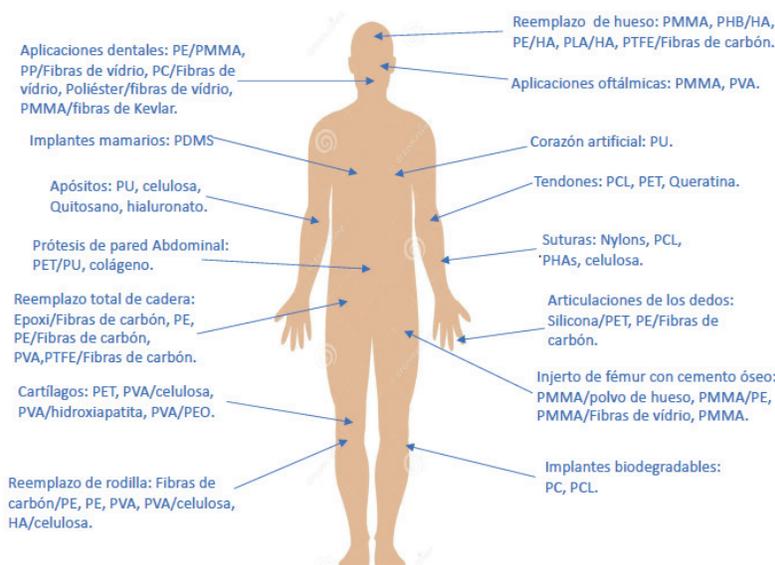


Figura 5. Polímeros que se usan como biomateriales de implantes en el cuerpo humano: polietileno (PE), polipropileno (PP), policarbonato (PC), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polidimetilsiloxano (PDMS), poliuretano (PU), poli(tereftalato de etileno (PET), poli(acetato de vinilo (PVA), politetrafluretileno (PTFE), poli(óxido de etileno) (PEO), polihidroxibutirato (PHB), poli(ácido láctico) (PLA), policaprolactona (PCL), polialcanoatos (PHAs) e hidroxiapatita (HA).

Lo que ya se aplica y ... lo que vendrá

Finalmente, es alentador saber que los polímeros se han usado para aliviar daños y dolencias en varias partes del cuerpo humano, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 5. Una de las líneas de intensa investigación y de interés en la medicina es el desarrollo de andamios para la ingeniería de tejidos, mediante la que se está probando su eficacia para formar tejidos que den origen a la formación de diversos órganos que servirán en la práctica médica, espero que muy pronto, para substituir una parte o la totalidad de ciertos órganos del cuerpo humano. Lo que será, sin duda, un paso gigantesco de la humanidad en el desarrollo de la medicina del futuro.

Referencias

Cervantes-Uc, J.M., Vázquez-Torres, H., Cauich-Rodríguez, J.V., Vázquez-Lasa, B., San Román del Barrio, J. Comparative study on the properties of acrylic bone cements prepared with either aliphatic or aromatic functionalized methacrylates. *Biomaterials* 26, 4063-4072 (2005). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.10.030.

Coyoy-Salgado, A., Orozco-Barrios, C., Sánchez-Torres, S., Olayo, M.G., Cruz, G.J., Morales-Corona, J., Olayo, R., Diaz-Ruiz, A., Ríos, C., Alvarez-Mejia, L., Mondragón-Lozano, R., Morales-Guadarrama, A.,

Alonso-García, A.L., Fabela-Sánchez, O., y Salgado-Ceballos, H., Gene expression and locomotor recovery in adult rats with spinal cord injury and plasma synthesized polypyrrole/iodine application combined with a mixed rehabilitation scheme. *Frontiers in Neurology*, 10.3389/fneur.1124245, 2023. DOI: 10.3389/fneur.2023.

Miramontes-Corona, C., Escalante, A., Delgado, E., Corona-González, R.I., Vázquez-Torres, H., Toriz, G., Hydrophobic agave fructans for sustained drug delivery to the human colon. *Reactive and Functional Polymers* 146, 104396, pp. 1-8, 2020. DOI: 10.1016/j.reactfuncpolym.2019.104396.

Pearce, A. K. y O'Reilly, R. K. *Biomacromolecules*, 22, pp. 4459-4469, 2021. DOI: 10.1021/acs.biomac.1c00434.

Zapata-Catzin, G.A., Bonilla-Hernández, M., Vargas-Coronado, R.F., Cervantes-Uc, J.M. Vázquez-Torres, H., Hernández-Baltazar, E., Chan-Chan, L.H., Borzacchiello, A., Cauich-Rodríguez, J.V., Effect of the rigid segment cement on the properties of segmented polyurethanes conjugated with atorvastatin as chain extender. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 29[161], pp. 1-12, 2018. DOI: 10.1007/s10856-018-6165-y.