

TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Catéteres de acceso vascular con recubrimiento de hidrogeles biofuncionales. Estudio experimental in vitro.

Autor/a:

José Eduardo Maté Sánchez de Val

Director/es:

Dr. Manuel Párraga Ramírez

Murcia, Mayo de 2025









TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

---

## UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Catéteres de acceso vascular con recubrimiento de hidrogeles biofuncionales. Estudio experimental in vitro.

Autor/a:

José Eduardo Maté Sánchez de Val

Director/es:

Dr. Manuel Párraga Ramírez

Murcia, Mayo de 2025





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

**DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO**

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Maté Sánchez de Val	Nombre: José Eduardo
DNI: 23034946D	Grado: Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Catéteres de acceso vascular con recubrimiento de hidrogeles biofuncionales. Estudio experimental in vitro.	

El **Dr. Manuel José Párraga Ramírez**, Tutor <sup>(1)</sup> del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V, B,<sup>o</sup> a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a de Mayo de 2025.

Fdo.: Manuel José Párraga Ramírez





## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su extrema paciencia durante estos años.

A mis profesores, por su entusiasmo a la hora de enseñar y transmitir, han sido una gran motivación para continuar.

A nuestro Decano, Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa, porque sin su impulso no me habría lanzado a estudiar Medicina.

A mi tutor el Dr. D Manuel Párraga Ramírez, por su ayuda y guía durante todo este periodo.



## **ABREVIATURAS:**

CRBSI, catheter related bloodstream infections.

CLABSI, Central Line-associated blood stream infections.

IV, intravenoso.

AH, ácido hialurónico.

CECT, Colección Española de Cultivos Tipo.

ATB, Antibiótico.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>41</b>
<b>TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS</b>	<b>43</b>



## RESUMEN

**Introducción:** el uso de catéteres intravasculares es una práctica común en hospitales para múltiples fines, pero conlleva riesgos importantes, especialmente infecciones del torrente sanguíneo (CRBSI y CLABSI). Estas infecciones pueden tener graves consecuencias clínicas y económicas. Los factores de riesgo incluyen el tipo de catéter, la duración del uso, las condiciones del paciente y la técnica del operador. Los microorganismos más frecuentes son estafilococos, enterococos, bacilos Gram negativos y levaduras, como E. coli. El diagnóstico se basa en signos clínicos, hemocultivos y cultivos de la punta del catéter. La prevención se centra en técnicas de inserción asépticas, buena higiene, selección adecuada del sitio de inserción y retiro oportuno del catéter. **Material y métodos:** El estudio empleó catéteres BD Insyte® recubiertos con hidrogeles de ácido hialurónico (con y sin antibióticos: vancomicina o cloxacilina). Se evaluó la actividad antimicrobiana frente a E. coli, utilizando técnicas de cultivo, difusión en disco, tasa de hinchamiento y microscopía electrónica. Los resultados midieron la efectividad del recubrimiento antibacteriano, la adhesión bacteriana y la estabilidad del hidrogel sobre los catéteres. **Resultados:** El recuento bacteriano mostró que los catéteres recubiertos con hidrogel y antibióticos (especialmente vancomicina) redujeron significativamente la viabilidad de E. coli, confirmando su eficacia. El hidrogel actuó como un buen vehículo para la liberación sostenida del antibiótico sin afectar negativamente su capacidad de hinchamiento. La microscopía electrónica confirmó la estabilidad y adherencia del recubrimiento tras 7 días. Estos resultados respaldan el uso de hidrogeles como sistemas efectivos de liberación controlada en dispositivos médicos.

**Conclusiones:** Los hidrogeles con antibióticos son una opción eficaz y estable para recubrir catéteres de poliuretano, logrando inhibir el crecimiento bacteriano. La técnica de inmersión permite un recubrimiento efectivo, validado por microscopía electrónica y cultivos bacterianos que confirman su actividad antimicrobiana sostenida.

### Palabras clave/ Descriptores

Catéter, hidrogel, infección bacteriana, contaminación, recubrimiento.



## ABSTRACT

**Background:** The use of intravascular catheters is a common practice in hospitals for multiple purposes, but it carries significant risks, especially bloodstream infections (CRBSI and CLABSI). These infections can have serious clinical and economic consequences. Risk factors include the type of catheter, duration of use, patient conditions, and operator technique. The most common microorganisms are staphylococci, enterococci, Gram-negative bacilli, and yeasts such as *E. coli*. Diagnosis is based on clinical signs, blood cultures, and catheter tip cultures. Prevention focuses on aseptic insertion techniques, good hygiene, appropriate site selection, and timely catheter removal. **Materials and Methods:** The study used BD Insyte® catheters coated with hyaluronic acid hydrogels (with and without antibiotics: vancomycin or cloxacillin). Antimicrobial activity against *E. coli* was evaluated using culture techniques, disk diffusion, swelling rate, and electron microscopy. The results measured the effectiveness of the antibacterial coating, bacterial adhesion, and hydrogel stability on the catheters. **Results:** Bacterial counts showed that catheters coated with hydrogel and antibiotics (especially vancomycin) significantly reduced *E. coli* viability, confirming their efficacy. The hydrogel acted as an effective vehicle for sustained antibiotic release without negatively affecting its swelling capacity. Electron microscopy confirmed the stability and adhesion of the coating after 7 days. These results support the use of hydrogels as effective controlled-release systems in medical devices. **Conclusions:** Antibiotic-loaded hydrogels are an effective and stable option for coating polyurethane catheters, successfully inhibiting bacterial growth. The immersion technique allows for effective coating, validated by electron microscopy and bacterial cultures that confirm sustained antimicrobial activity.

## Key words

Catheter, hydrogel, bacterial infection, contamination, coating.





## 1. INTRODUCCIÓN

El uso de catéteres intravasculares se ha vuelto una práctica muy habitual en los hospitales y centros de asistencia médica en general; con múltiples propósitos, entre los que encontramos el control hemodinámico, la terapia de reemplazo renal, el soporte nutricional y la administración de medicaciones. <sup>1</sup>

En 1929, Forssmann desarrolló las primeras técnicas en catéteres de uso central, compartiendo el premio Nobel en 1956 con otros dos colegas por sus trabajos en este campo. Desde entonces su uso se ha extendido, de manera que supone una de las prácticas más habituales dentro de los centros de asistencia sanitaria. Es por este mismo motivo, lo habitual del procedimiento, que se torna en un proceso crítico en el manejo del paciente que puede tener complicaciones inmediatas o tardías. De entre estas, las infecciones con diseminación sistémica sanguínea suponen un coste en términos de morbilidad, mortalidad y económicos de vital importancia para los sistemas de asistencia sanitaria. El manejo adecuado temprano de las infecciones, y la prevención de éstas se ha convertido en una de las prioridades básicas. <sup>2</sup>

### Definiciones:

Nos referimos a infección vascular diseminada al proceso en el cual se pueden recoger patógenos microbiológicos de un cultivo sanguíneo (hemocultivo). Las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres (CRBSI, catheter related bloodstream infections) engloban a aquellas en las que es posible aislar microorganismos patógenos en la punta del catéter o en las conexiones con los sistemas de infusión de farmacos o fluidos.

Es necesario en este punto diferenciar entre los catéteres **centrales** y **periféricos**, siendo los centrales aquellos en los que la inserción se hace en una vena central, a diferencia de los periféricos, que ocupan accesos distales. Del mismo modo, los catéteres centrales pueden ser de uso **prolongado** o **temporal**.

**Los de uso prolongado**, son venosos centrales que se usan por tiempo indeterminado o indefinido, y por tanto la posibilidad de contaminación ya sea por manipulación o por continuidad se multiplica exponencialmente). Se realiza un túnel subcutáneo entre el sitio de salida percutánea y el sitio de entrada de la vena, o está completamente implantado con una cámara subcutánea que tiene una superficie de goma a la que se accede por una aguja de metal sin núcleo (Huber).

Los centrales de corto tiempo de uso tienen una limitación temporal de uso, y no es necesario implantarlos subcutáneos ni tunelizarlos completamente.

Los catéteres de uso central determinan unas infecciones características denominadas CLABSI (Central Line-associated blood stream infections), las cuales se refieren a aquellas encontradas por cultivo del catéter o en las 48 horas inmediatas a la remoción de este.

Hay que señalar que, aunque la patogenia de las infecciones de vía periférica y de vía central es similar por contaminación bien de la punta o de la luz del catéter durante la manipulación o por contigüidad, existen diferencias significativas en los estudios realizados en cuanto a los factores de riesgo y a los microorganismos causales y lo que es más importante, en cuanto a la supervivencia de los pacientes.

#### Epidemiología:

Los estudios epidemiológicos definen la prevalencia de la enfermedad en tantos por ciento sobre el total de los catéteres colocados, y las tasas de prevalencia varían según los estudios, aunque es importante señalar que hay una relación causa efecto entre el tiempo de uso del catéter y el desarrollo de las infecciones sanguíneas; es decir hay un efecto acumulativo en relación con el tiempo de uso. Es por este motivo que se utiliza la tasa de incidencia, que cuantifica el número de primeras infecciones en relación con los días de uso del catéter.

También es importante señalar, que el principal factor de riesgo es el propio catéter, por lo tanto, hay grandes diferencias en los estudios en función del tipo de catéter y el material utilizado. Siendo más prevalentes en los catéteres centrales y durante el tiempo que permanecen en su lugar.

#### Factores de riesgo:

Dentro de ellos se incluye el paciente, el catéter, y factores relacionados con el operador.

Dentro de los factores del paciente, se incluyen, la patología motivo de ingreso, la granulocitopenia, el compromiso de la integridad de la piel y la presencia de infecciones a distancia.

El tipo de catéter se va a referir tanto al tiempo y localización como a la posibilidad de coating antimicrobiano o antisépticos, los cuales podrían reducir el riesgo.

Finalmente, la manipulación, en la cual si se rompe la barrera aséptica en el momento de la colocación supone un aumento significativo de la posibilidad de desarrollar infecciones.

3

#### Patogénesis:

La adherencia de los microorganismos y su incorporación formando biocapas sobre la superficie de los catéteres es el inicio de una posible diseminación hematológica.

Existe una diferencia significativa del riesgo de infección entre los catéteres periféricos y los centrales tunelizados o subcutáneos, en los cuales es cuantitativamente menor influenciado además por la distancia a la piel, al vaso o si son de implantación completa. Lo que está claro es que una vez que se ha contaminado la luz del catéter la posibilidad de extensión sistémica es mayor e incluso la posibilidad de contaminación a distancia.

#### Microbiología:

Los agentes causales de las CRBSI en orden de frecuencia son estafilococo (aureus y coagulasa negativos), enterococos, bacilos aeróbicos gram negativos y levaduras.

Además, hay relación específica entre algunos microorganismos y el tipo y localización de catéter. Así, por ejemplo, el S Aureus son los más presentes en infecciones de catéteres de hemodiálisis, los bacilos Gram - negativos están asociados a paciente con cáncer y además estos mismos y las levaduras están asociadas a accesos femorales.

Escherichia Coli. (E. coli) es la bacteria comensal más numerosa y representativa dentro del microbiota del tracto gastrointestinal, donde, junto con otros microorganismos, desempeña un papel crucial en el correcto desarrollo del proceso digestivo. Además, E. coli contribuye a la síntesis de vitaminas como la B y la K. No obstante, se han identificado distintos linajes que, a través de procesos de adaptación patogénica, han incorporado mutaciones o elementos genéticos que actúan como factores de virulencia y supervivencia, lo cual determina su capacidad para causar enfermedades.

Las cepas implicadas en trastornos gastrointestinales se conocen como E. coli Diarreogénicas o Intestinales, mientras que aquellas responsables de infecciones en otros órganos o sistemas —como el urinario, circulatorio o nervioso— se denominan “E. coli” Patogénicas

Extraintestinales (ExPEC). La amplia variedad de cuadros clínicos y la elevada frecuencia de infecciones asociadas hacen de *E. coli* uno de los patógenos más relevantes y versátiles para la salud humana.

Asimismo, *E. coli* es uno de los organismos modelo más empleados en laboratorios de investigación, debido a su rápido crecimiento, sencillez en cuanto a requerimientos nutricionales y la extensa información científica disponible. Esta bacteria también es ampliamente utilizada en estudios de genética y biología molecular, gracias a la gran flexibilidad de su genoma, el cual permite el intercambio y movilidad de material genético mediante plásmidos, bacteriófagos, secuencias de inserción y transposones.<sup>3</sup>

Diagnóstico:

Las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres deberían sospecharse en pacientes con catéteres intravasculares que desarrollan criterios clínicos o de laboratorio de infección con respuesta inflamatoria sistémica:

- Tª <36º ó >38º.
- FC: >90 lpm.
- FR: >20 rmp.
- Leucocitos <4000 µL ó >12000 µL.

Además, debe ser evidente la presencia de inflamación en la zona de entrada del catéter. En este proceso, debe ser considerada la retirada del catéter y el cultivo para el aislamiento del germen causal, en caso de no solucionar con tratamiento empírico.

El cultivo microbiológico de la punta del catéter (5cm) es el procedimiento habitual cuando se retiran por sospecha de infección. Para pacientes con catéteres venosos centrales a corto plazo sin sepsis o shock grave, en los que el índice de sospecha de infección relacionada con el catéter es moderado o menor, el catéter se puede intercambiar a través de un cable guía por un nuevo catéter que permita el cultivo de la punta del catéter retirado sin sacrificar inmediatamente el sitio de inserción.

Se deben obtener al menos 2 hemocultivos cuando se sospecha de infección en el catéter. Cuando la punta de un catéter se envía para su cultivo, los 2 hemocultivos se pueden obtener mediante punción venosa periférica. Alternativamente, o cuando no se realiza la

cultura de la punta del catéter, se debe obtener 1 hemocultivo por venopuntura periférica y al menos 1 hemocultivo debe obtenerse de un lumen del catéter.

Un diagnóstico de CRBSI se logra mediante cualquiera de los siguientes 3 criterios:

- el mismo microorganismo aislado del hemocultivo percutáneo y del cultivo cuantitativo (>15 unidades formadoras de colonias) de la punta del catéter;
- el mismo organismo recuperado de un hemocultivo de lumen percutáneo y un catéter, con crecimiento detectado 2 horas antes (es decir, 2 horas menos de incubación) en este último;
- el mismo organismo recuperado de un hemocultivo percutáneo cuantitativo y un lumen del catéter, con un recuento de colonias 3 veces mayor en el último. <sup>4</sup>

#### Prevención:

Para la prevención de las infecciones de los catéteres, existen guías de trabajo de buenas prácticas, enfocadas en catéteres centrales venosos, periféricos y arteriales.

De entre ellas a señalar, para los **catéteres centrales venosos:**

- Limitar la inserción al personal capacitado
- Evitar el uso de la vena femoral.
- Usar la vena subclavia en lugar de la vena yugular o femoral interna dependiendo del riesgo de lesión durante la inserción.
- Usar un catéter venoso central con el número mínimo de lúmenes requeridos para la atención al paciente.
- Completar la higiene de las manos antes de la inserción y evaluación o cambio de vendaje del sitio de salida del catéter.
- Preparar la piel limpia del sitio de inserción con >0,5% de clorhexidina más alcohol
- No administrar profilaxis sistémica antimicrobiana.
- Usar un clorhexidina/sulfatadiazina de plata o un catéter venoso central impregnado de minociclina/rifampina cuando la tasa local de infección del torrente sanguíneo asociada a la línea central no disminuya a pesar de la educación de prácticas óptimas de inserción y mantenimiento.
- Uso de precauciones máximas y barrera estéril durante la inserción.

- Uso de >0,5% de clorhexidina más alcohol para la preparación de la piel antes de la inserción.
- Usar precauciones máximas de barrera estéril, incluyendo gorra, máscara, guantes estéril, bata y un paño estériles de cuerpo completo para la inserción y durante el intercambio de la guía. Poner nuevos guantes estériles antes de insertar un nuevo catéter durante el intercambio sobre el cable guía.
- Revisión y control de la zona superficial, apósitos y gasas. Reemplazando las mismas cada 2 días y los apósitos transparentes cada 7.
- Cuando la adherencia a la técnica aséptica se vio comprometida durante la inserción, reemplazar el catéter lo antes posible.
- No reemplazar rutinariamente los catéteres venosos centrales para prevenir la infección.
- Retirar cualquier catéter intravascular tan pronto como ya no sea necesario para la atención al paciente.

#### **Catéteres arteriales:**

- Selección de sitios radiales, braquiales o pedia dorsal para su inserción en lugar de sitios axilares o femorales.
- Higiene de las manos, preparación de la piel para su inserción y recomendaciones de apósito del sitio de salida similar a los catéteres venosos centrales.
- Aplicación de gorra, máscara, guantes estériles y pequeños paños estériles durante la inserción de la línea arterial periférica
- Adición de bata y talla estériles de cuerpo completo durante la inserción de un catéter arterial axilar o femoral.
- No reemplazar rutinariamente los catéteres arteriales para prevenir la infección.
- Retirar el catéter arterial tan pronto como ya no sea necesario para el cuidado del paciente.<sup>4,5</sup>



## 2. OBJETIVOS:

El **objetivo general** del trabajo fue conseguir un método de recubrimiento para catéteres intravasculares efectivo y que permita el control de crecimiento bacteriano.

Para ello, se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

1. Desarrollo del hidrogel con propiedades antibacterianas.
2. Conseguir una técnica de recubrimiento efectiva de los catéteres con el hidrogel.
3. Comprobar la efectividad del recubrimiento mediante el análisis de microscopio electrónica.
4. Probar la eficacia antibacteriana mediante cultivo.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Materiales de estudio:

##### 3.1.1. Catéter:

Para este estudio se han utilizado catéteres BD Insyte® (dispositivo sobre aguja) de medida 18GA 1.16 IN, de 1.3 x 30 mm. Con una capacidad de difusión de 105 ml/min. EL catéter (BD Vialon) es radioopaco, la aguja y el catéter están protegidos con una tapa protectora para agujas. La cámara permite confirmar si el dispositivo ha entrado en el vaso. "Vialon" se refiere a un material de catéter intravenoso (IV) que se utiliza en catéteres BD Insyte. Este material, fabricado con poliuretano biocompatible, ofrece propiedades que mejoran la tolerancia del catéter, reduce el riesgo de flebitis y permite tiempos de permanencia más prolongados. (Figura 1).

##### 3.1.2. Hidrogel y técnica de recubrimiento

El ácido hialurónico (AH) ((C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>11</sub>)<sub>n</sub>) se adquirió de Sigma-Aldrich (n.º CAS: 9004-61-9) y se utilizó como materia prima para la fabricación de hidrogeles. En resumen, se disolvieron 2 g de AH en 100 ml de agua destilada y se agitó durante 3 horas para su completa solubilización. Se utilizó PEG6000 como reticulante, agregándose directamente a los hidrogeles solubilizados al 1 % del volumen total y revolviéndose durante 2 horas. Tras la reticulación, el hidrogel se incubó en una incubadora durante 24 horas para su gelificación y se almacenó a 4 °C para su posterior uso. Los hidrogeles con antibióticos se prepararon añadiendo vancomicina y cloxacilina sódica a los hidrogeles por separado a una concentración de 1 mg/ml.

El procedimiento de recubrimiento se realizó por inmersión controlada en hidrogel. (Figura 2). De modo que se crearon tres grupos de estudio:

- a. GRUPO 1 (Control): Hidrogel sólo. 2 % de ácido hialurónico - HA. (1 gramo de HA en 50 ml de agua destilada).
- b. GRUPO 2 (Test 1): Vancomicina + hidrogel.
- c. GRUPO 3 (Test 2): Cloxacilina + hidrogel.
- d. CONTROLES POSITIVOS: Antibiótico a concentración alta.
- e. CONTROL NEGATIVO: Suero fisiológico.

La inmersión fue por un periodo de 30 minutos, tras los cuales se procedió a escurrir el exceso y meterlo en estufa a 35 °C durante 254 horas para completo secado. (figuras 3 y 4).

### 3.1.3. Bacterias.

La actividad antimicrobiana de los hidrogeles se evaluó utilizando la cepa gramnegativa *Escherichia coli* (CECT 101), procedente de la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), Valencia, España. Las bacterias liofilizadas se activaron mediante cultivo en caldo nutritivo del kit de activación de la CECT y se cultivaron durante 24 h a 37 °C, seguido de dos cultivos consecutivos de 10 mL en caldo nutritivo (Scharlau, Barcelona, España).

### 3.1.4. Antibióticos.

Los antibióticos utilizados han sido Vancomicina y cloxacilina.

La vancomicina es un antibiótico del tipo glucopéptido con una estructura molecular compleja, producido de forma natural por la bacteria *Nocardia orientalis*. Su acción bactericida se debe a que interfiere en la formación de la pared celular de las bacterias, uniéndose fuertemente a los compuestos precursores necesarios para construirla. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la actividad de la enzima transglucosidasa, dificultando físicamente su funcionamiento mediante un obstáculo estérico.

La cloxacilina es un antibiótico perteneciente a la familia de los betalactámicos, específicamente al subgrupo de las penicilinas. Se caracteriza por su resistencia a las betalactamasas producidas por algunas bacterias y se administra principalmente por vía intramuscular. De utilización habitual en las infecciones por *St. Epidermidis*.

## 3.2. Estudios realizados:

3.2.1. Cultivo bacteriológico y ensayo antibacteriano. Prueba de efectividad del ATB.

Para investigar la capacidad de adhesión bacteriana en hidrogeles de control e hidrogeles cargados con antibióticos y catéteres recubiertos, las muestras se colocaron en placas de 24 pocillos, y se añadieron 400 µL del segundo cultivo bacteriano encima de las muestras y se incubaron durante 24 h a 37 °C. Después del tiempo de incubación, las bacterias restantes no adheridas se eliminaron suavemente con un lavado de PBS. A continuación, se añadió reactivo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (Cayman Chemical Company, Ref. 21795) (400 µL) a los pocillos durante 2 h, y luego el colorante formazán se solubilizó con 200 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) (Lote n.º 52BC166BV, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.). El efecto de la adhesión de bacterias a las muestras se cuantificó espectrofotométricamente a 570 nm utilizando un lector de microplacas multimodo SpectraMax® iD3 (Molecular Devices, LLC., San José, CA, EE. UU.).

### 3.2.2. Difusión en disco.

Las cepas del segundo cultivo se extendieron utilizando una varilla doblada estéril en una placa de cultivo Standard Methods Agar (Panreac, Barcelona, España) (60 nm). Para evaluar el efecto de las muestras en el crecimiento bacteriano, después de la extensión, los hidrogeles de control y los hidrogeles cargados con antibióticos y las muestras de catéteres recubiertos se colocaron en una placa de agar y se incubaron durante 24 h a 37 °C. Los dos antibióticos, vancomicina y cloxacilina (10 µL), se utilizaron para obtener el control positivo. Después del tiempo de incubación, la zona de inhibición de las muestras recubiertas y no recubiertas se midió utilizando un lector de zonas automático Interscience scan 500 (Modelo: 500, 436000S00871, Interscience International, Saint-Nom-la-Bretèche, Yvelines, Île-de-France, Francia).

### 3.2.3. Tasa de hinchamiento

La tasa de hinchamiento de los hidrogeles se midió calculando el área superficial de los biomateriales antes y después de sumergirlos en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Labclinics, Barcelona, España). El porcentaje de hinchamiento se calculó mediante la fórmula:

$$SR = ((Aa - Ab)/Ab) \times 100,$$

donde Ab y Aa son el área de los biomateriales antes y después de la inmersión, respectivamente. (Figura 5).

#### 3.2.4. Microscopía electrónica

Se han obtenido imágenes de microscopía electrónica (SEM, Zeiss, Alemania) de los catéteres recubiertos, para valorar la estabilidad del recubrimiento con el hidrogel. Del mismo modo, se han realizado imágenes de discos de hidrogel para valorar la arquitectura. Los parámetros utilizados fueron 2.00 KV con un rango de apertura de 30.00  $\mu\text{m}$ . Las distancias de foco son de 10, 30, 100 y 200  $\mu\text{m}$ . En la preparación de las muestras fueron recubiertas con platino, tras 7 días de la inmersión en hidrogel.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Recuento de crecimiento bacteriano.

Tras el recuento de células bacterianas vivas se ha encontrado que en los controles negativos correspondientes a suero fisiológico y al hidrogel el número de células fue significativamente mayor, mientras que en los grupos de tratamiento disminuyó considerablemente hasta valores por debajo del 1%. Del mismo modo los controles positivos presentaron mayor actividad antibacteriana, lo cual corresponde con los resultados esperados, ya que el antibiótico en concentración pura debe tener esta mayor actividad. El hidrogel actúa como carrier o transportador y por tanto mantendrá durante mayor tiempo esta actividad. (Figura 6).

	E.coli	Sd
Control	2,13	0,23
Hydrogel	2,36	0,12
HG-Vanco	0,846	0,11
HG-Clox	1,532	0,23
PC-Vanco	0,231	0,023
PC-Clox	0,532	0,052

Tabla 1. Recuento bacteriano. Tanto por ciento de células vivas. Datos expresados en forma de media y desviación estándar.

Estos datos cuadran con las publicaciones analizadas en las que el principal problema de los tratamientos tópicos es el mantenimiento de la actividad biológica de los mismos en el lugar de acción y durante el periodo necesario para poder conseguir el efecto.<sup>5</sup>

Además, hemos encontrado que para esta cepa bacteriana (E.Coli), el resultado ha sido significativamente mejor para el grupo tratado con vancomicina, tanto en formato de hidrogel como en formato de cloxaciclina. Lo cual cuadra con los trabajos de Neville et als en el año 2021, que analizaron la capacidad de la vancomicina-arginina (V-r) para extender el espectro de actividad de los glicopéptidos hacia Escherichia coli. Encontrando una acción

agudamente bactericida y se asocia con una baja frecuencia de resistencia. Justificando su elección por encima de otras fórmulas antibióticas.<sup>6</sup>

Del mismo modo, parece ser que el hidrogel puede ser un vehículo adecuado para el transporte y liberación mantenida del antibiótico, por sus excelentes propiedades biológicas, y por su capacidad para producir un coating sobre el catéter de poliuretano. Uno de los aspectos más complejos es conseguir que el antibiótico quede en contacto con el catéter y que se libere de manera mantenida durante el tiempo de estudio. Lo cual parece ser solventado con el uso del hidrogel. Este dato cuadra con los estudios de Chen y cols en 2023, los cuales analizan el uso del hidrogel para tratar heridas crónicas en pacientes diabéticos, por su capacidad biológica y para mantener el contacto con la superficie.<sup>7</sup> (Figuras 7 y 8).

El swelling rate, o índice de hinchamiento, mide la capacidad de un material, especialmente hidrogeles y polímeros, para absorber agua y aumentar de volumen. Esta medida se expresa como la relación entre el peso del material hinchado y su peso seco. El swelling rate es relevante en diversas aplicaciones, como la retención de humedad en suelos, la liberación controlada de fármacos, y la fabricación de hidrogeles para implantes.

El hinchamiento de los hidrogeles permite obtener imágenes de superresolución de tejidos biológicos, mientras que el deshinchado controlado de los hidrogeles facilita la creación de complejas estructuras 3D con precisión nanométrica, lo que supone un gran avance para las técnicas de fabricación aditiva y liberación controlada de fármacos. (Figura 9).

De los resultados de nuestro estudio se ha encontrado que la adición de antibiótico, no ha empeorado la capacidad de hinchamiento del hidrogel, sino que de forma contraria ésta se ha visto incrementada ligeramente. Lo cual cuadra con los estudios de Wang y cols. en 2024.<sup>8</sup>

Del mismo modo es importante señalar la importancia de las propiedades físicas y químicas de los hidrogeles para cumplir con su objetivo terapéutico. En este sentido, y basado en trabajos anteriores se puede decir que existe una relación entre el módulo de almacenamiento/pérdida, la viscosidad, la resistencia del gel, el tiempo de gelificación y las propiedades de hinchamiento del hidrogel. Todas estas propiedades se ven potencialmente

afectadas por diversos factores físicos y químicos, como la temperatura, el pH, el punto iónico, las sales, los plastificantes y la concentración de proteínas. La asociación de un conjunto específico de propiedades físico-mecánicas-químicas con una respuesta biológica concomitante sigue siendo controvertida. Por ejemplo, un hidrogel más rígido con un módulo elástico más alto ha mostrado una mejor tasa de degradación, adhesión celular, citotoxicidad y proliferación. Sin embargo, un material biofuncional similar, con un módulo elástico más bajo y características más fluidas, también ha demostrado ser adecuado para la regeneración tisular.<sup>9</sup>

Tras el análisis de microscopía electrónica se ha demostrado que el recubrimiento de los catéteres ha resultado efectivo, encontrando una relación directa entre la superficie de estos y la estructura del gel. Además, demuestra ser estable, tanto en dimensión como en tiempo, ya que las muestras analizadas se realizaron tras 7 días del recubrimiento inicial.<sup>10</sup> (Figura 10).



## CONCLUSIÓN

Los hidrogeles cargados con antibiótico parecen ser una alternativa válida para conseguir un recubrimiento completo y estable de los catéteres de poliuretano, además consiguen la inhibición del crecimiento bacteriano.

1. La técnica de fabricación del hidrogel ha conseguido estabilizar en su fórmula los antibióticos de estudio.
2. La técnica de inmersión parece ser efectiva y estable para conseguir el recubrimiento.
3. La microscopía electrónica permite validar el recubrimiento conseguido, encontrando una imagen exacta de la adhesión a superficie.
4. El cultivo bacteriano ha validado la eficacia del efecto antibacteriano del hidrogel cargado con antibiótico. Siendo su efecto estable.

## BIBLIOGRAFIA

1. Shah H, Bosch W, Thompson K, Hellinger W. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *The Neurohospitalist*. 2013; 3(3): 144-15.
2. O'Grady NP, Alexander RN, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, *Am J Infect Control*. 2011;39(4 suppl 1):S1-S34.
3. Buetti N, Souweine B, Mermel L, Mimoz O, Ruckly S, Loidice A, et al. Concurrent systemic antibiotics at catheter insertion and intravascular catheter-related infection in the ICU: a post hoc analysis using individual data from very large RCTs. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27:1279 – 1284.
4. Louis G, Belveyre T, Jacquot A, Hochard H, et al. Infection related catheter complications in patients undergoing prone positioning for acute respiratory distress syndrome: an exposed/unexposed study. *Infectious Diseases*. 2021; 21:534.
5. Timwit J, Baleine J, Bernard L, Calvino S, Darmon M, et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10:118.
6. Neville L, Shalit I, Warn P, Scheetz M, Sun J, et al. In Vivo Targeting of Escherichia coli with Vancomycin-Arginine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; Mar 18;65(4):e02416-20.
7. Chen Y, Wang X, Tao S, Wang Q, Ma PQ, Li ZB, Wu YL, Li DW. Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties. *Mil Med Res*. 2023; Aug 23;10(1):37.
8. Wang R, Cheng Ch, Wang H, Wang D. Swollen hydrogel nanotechnology: Advanced applications of the rudimentary swelling properties of hydrogels. *Chem Phys Mater*. 2024; 3: 357-375.
9. Elango J, Lijnev A, Zamora C, Alexis F, Wu W, Granero JM, Maté JE. The relationship of rheological properties and the performance of silk fibroin hydrogels in tissue engineering application. *Process Biochemistry*. 2023; 125: 198-211.
10. M. Oyen, Mechanical characterisation of hydrogel materials. *Int. Mater. Rev*. 2014; 59 (1): 44–59.

11. Ahmed EM. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review, J. Adv. Res. 2015; 6 (2): 105–121.

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

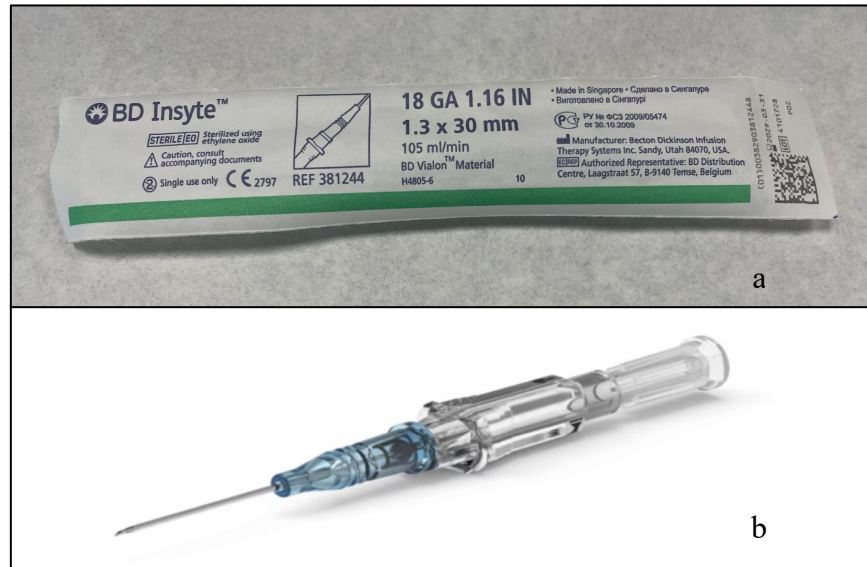


Figura 1. Detalle de los catéteres utilizados. (BD Insyte® (dispositivo sobre aguja) de medida 18GA 1.16 IN, de 1.3 x 30 mm). (a) Envase original. (b) Cánula utilizada, imagen comercial.



Figura 2. Homogeneización de los hidrogeles.



Figura 3. Detalle del proceso de recubrimiento y del resultado conseguido sobre los catéteres. (a) Inmersión, (b) catéter recubierto.

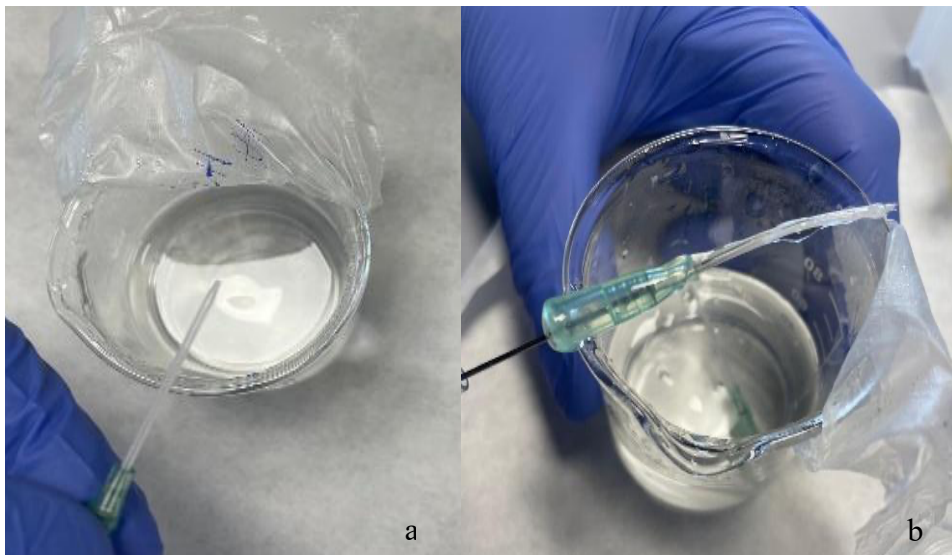


Figura 4. Antes y después de la inmersión en hidrogel. (a) Cánula sin recubrir. (b) cánula recubierta.



Figura 5. Hidrogeles liofilizados de cada tipo. (a) Control de hidrogel (HG), (b) HG + Vancomicina, (c) HG + cloxaciclina.

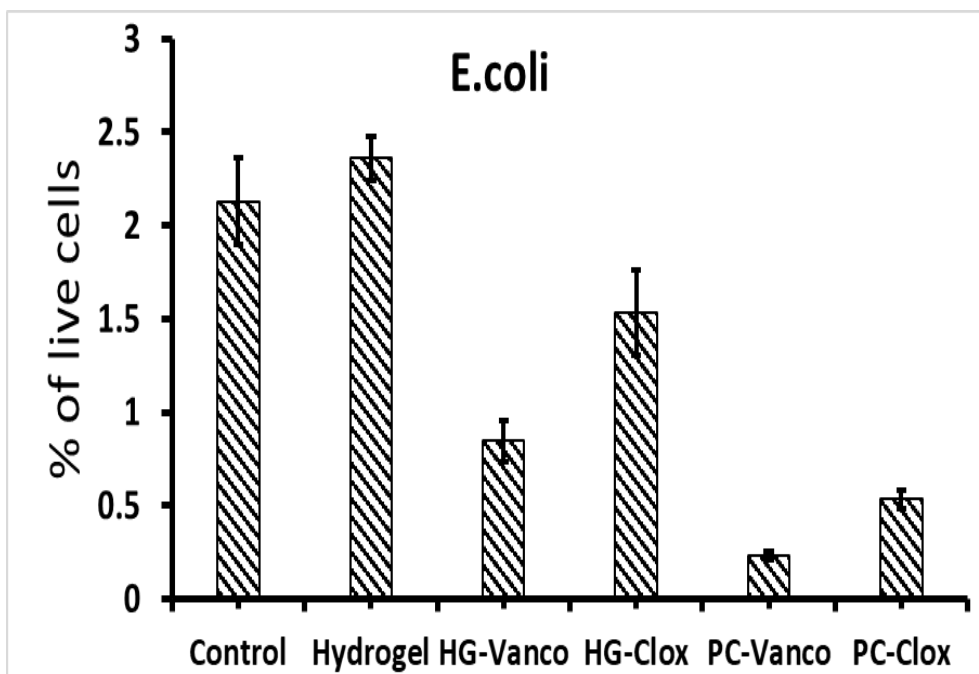


Figura 6. Gráfico de representación % de unidades bacterianas vivas.

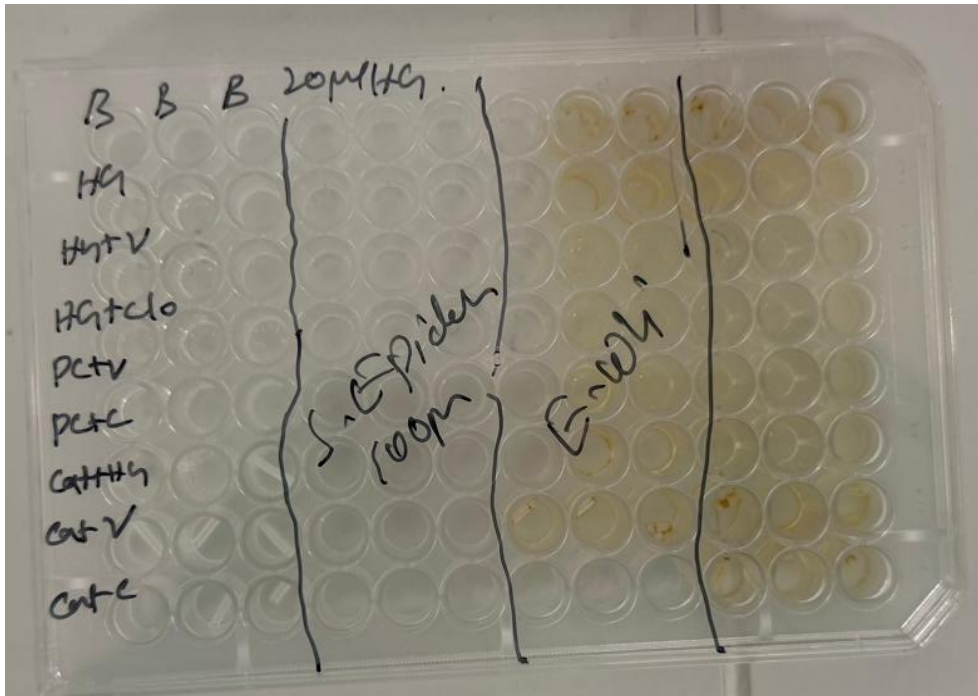


Figura 7. Pocillos de cultivo bacteriológico con los grupos de estudio.

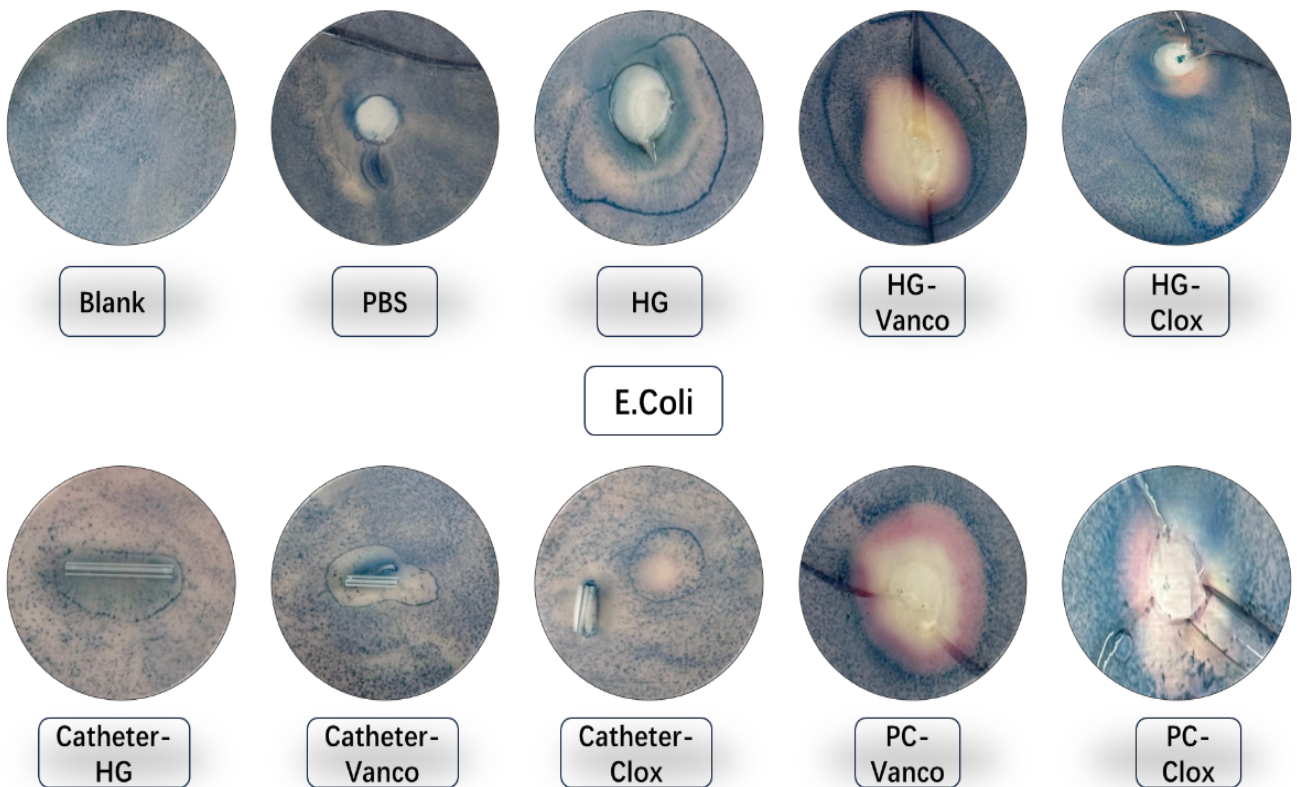


Figura 8. Método de difusión por disco de bacterias E. coli cultivadas con hidrogel y controles positivos.

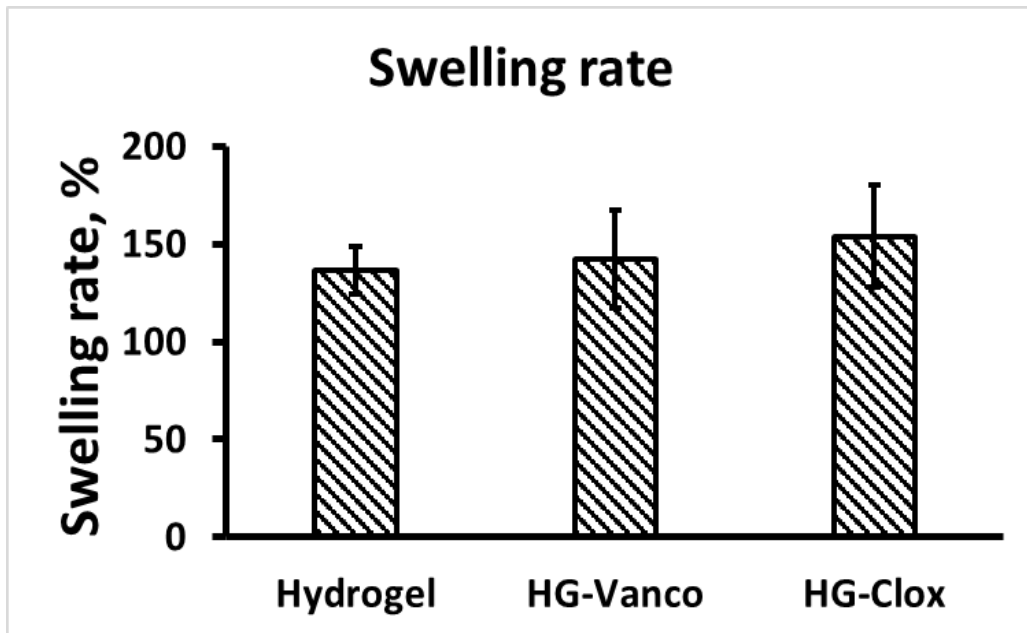


Figura 9. Análisis de hinchamiento de las muestras preparadas con hidrogel y antibiótico. Medidas expresadas en %.

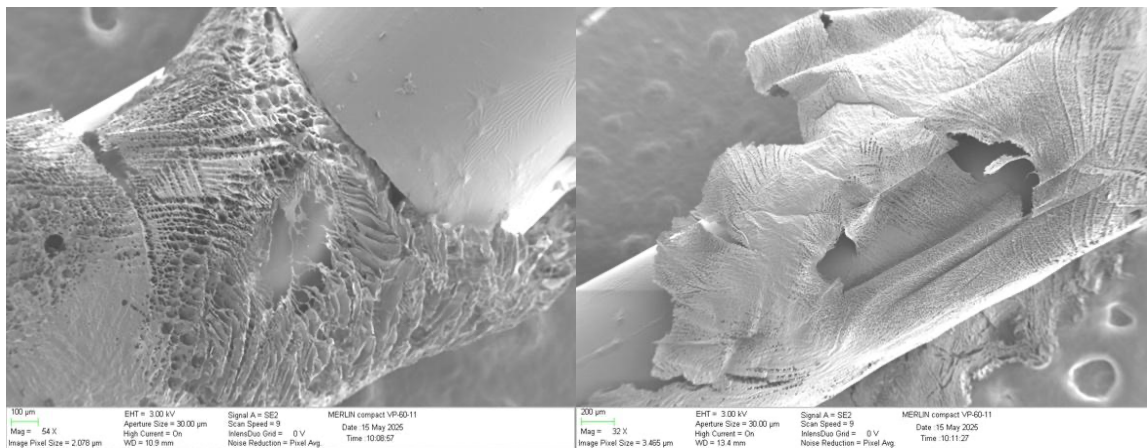


Figura 10. Imágenes de SEM metalizadas de las cánulas con el recubrimiento de hidrogel. (100x) tras 7 días del recubrimiento.

	E.coli	Sd
Control	2,13	0,23
Hydrogel	2,36	0,12
HG-Vanco	0,846	0,11
HG-Clox	1,532	0,23
PC-Vanco	0,231	0,023
PC-Clox	0,532	0,052

Tabla 1. Recuento bacteriano. Tanto por ciento de células vivas. Datos expresados en forma de media y desviación estándar.