

Eficacia de las prótesis vasculares de poliéster revestidas de plata/colágeno e impregnadas con rifampicina frente a las infecciones por SARM y *Escherichia coli* en un modelo canino

Fabrice Schneider¹, Stephen O'Connor² y Jean Pierre Becquemin¹, Créteil y La Ciotat, Francia

El objetivo principal de este estudio fue comparar la eficacia de un implante de poliéster revestido de plata/colágeno, InterGard[®], con un implante sellado con gelatina, Gelsoft[™], ambos impregnados con rifampicina, en cuanto a su resistencia frente a la contaminación bacteriana directa en un modelo animal. El segundo objetivo fue confirmar la ausencia de inflamación por el acetato de plata. Prótesis vasculares de 6 mm de diámetro se implantaron en la aorta infrarrenal de 28 perros. Todos los animales recibieron cefamandol (20 mg/kg) por vía intravenosa. Los perros se dividieron en 3 grupos. El grupo I incluyó a 12 perros: 6 recibieron implantes de plata y 6 implantes sellados con gelatina, todos ellos impregnados con rifampicina. Las prótesis implantadas en el grupo I fueron infectadas directamente con *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM). El grupo II incluyó también 6 prótesis de plata y 6 prótesis selladas con gelatina, todas enlazadas con rifampicina. Los perros del grupo II fueron infectados directamente con *Escherichia coli*. El grupo III (grupo control) incluyó a 4 perros que recibieron prótesis no selladas con gelatina y fueron infectados directamente con SARM. Se realizó el seguimiento de todos los animales mediante exámenes clínicos periódicos, durante los que se practicaron hemocultivos. Las prótesis de los grupos I y III, y las del grupo II se extrajeron a los 30 y 10 días, respectivamente. Se realizaron análisis bacterianos en las prótesis explantadas. Se realizó el examen histológico tanto de las muestras tisulares como de los lugares de la anastomosis en las prótesis extraídas. En el grupo I, ninguna prótesis estuvo infectada con SARM, independientemente del tipo de implante. En el grupo II, ninguna prótesis revestida de plata estuvo infectada con *E. coli*, mientras que una de las 6 prótesis selladas con gelatina (16,6%) estuvo infectada ($p = 0,317$). En el grupo III, 3 de las 4 prótesis (75%) estuvieron infectadas por SARM. La tasa de infección de los implantes revestidos de plata y de los implantes sellados con gelatina impregnada con rifampicina del grupo I fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en comparación con los implantes no sellados con gelatina del grupo III. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de la inflamación, obtenida mediante el examen histológico, entre los implantes de plata enlazados con rifampicina y los implantes Gelsoft en ninguno de los grupos I o II. Existieron signos de necrosis en las anastomosis en 3 implantes Gelsoft de 12 (25%) en los grupos I y II. No existieron signos clínicos o biológicos de inflamación con el uso de implantes revestidos de plata. Estos resultados indican que los implantes revestidos de colágeno/plata y los implantes sellados con gelatina, ambos impregnados con rifampicina, proporcionan una resistencia elevada frente a la infección por SARM y *E. coli*. Se observó una tendencia a una mayor resistencia, pero no estadísticamente significativa,

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.06.011.

¹Vascular Surgery, Hospital Henri Mondor, Créteil, Francia.

²InterVascular, La Ciotat Cedex, Francia.

Correspondencia: Jean-Pierre Becquemin, MD, Vascular Surgery, Hospital Henri Mondor, 94010 Créteil, Francia. Correo electrónico: jean-pierre.becquemin@hmn.aphp.fr

Ann Vasc Surg 2008; 22: 815-821

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.06.010

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 3 de octubre de 2008

frente a la infección por *E. coli* de los implantes de plata y rifampicina en comparación con el implante Gelssoft impregnado con rifampicina, sin prueba de signos de inflamación en los implantes de plata InterGard.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones aórticas vasculares constituyen una de las complicaciones más graves tras cirugía arterial. A pesar de las mejoras en las medidas preventivas, como las técnicas quirúrgicas estériles y atraumáticas y la prevención rutinaria con antibióticos, la incidencia de infecciones de los implantes vasculares aórticos sigue siendo del 0,5-5%¹. La infección del implante se asocia con una elevada mortalidad, 10-30%, y una tasa de amputación generalmente por encima del 25%, en función de la localización anatómica, el material del implante, y la virulencia de las bacterias²⁻⁴. Los estudios realizados *in vitro* han demostrado que la utilización de prótesis impregnadas con antibiótico puede ser eficaz a la hora de prevenir la infección. Se ha preferido la rifampicina debido a su elevada afinidad por los implantes revestidos de colágeno y gelatina que proporciona una impregnación estable^{5,6}. Los estudios clínicos mostraron resultados prometedores en el caso de microorganismos con baja virulencia, especialmente frente a *Staphylococcus epidermidis*, pero una menor resistencia frente a otras bacterias, incluidos los *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina⁷⁻¹⁰ (SARM). Informes recientes subrayan el aumento de la incidencia de infecciones por SARM y justifican la búsqueda de un antimicrobiano que sea activo frente a esta bacteria virulenta^{11,12}. Los SARM podrían causar aproximadamente el 40% de las infecciones de los implantes vasculares. La plata es uno de estos antimicrobianos y sus propiedades se han utilizado durante muchos años en dispositivos médicos y medicaciones, como dispositivos implantables, pomadas antibióticas tópicas, medicación oftálmica, dermatología, apósitos para heridas, catéteres, e incluso suturas^{13,14}.

InterGard Silver® (IGS; InterVascular, La Ciotat, Francia) es una prótesis revestida de colágeno a la que se le ha añadido acetato de plata, un eficaz antimicrobiano en su estado iónico, durante el proceso de fabricación, que se disuelve rápidamente sin residuos en una solución acuosa. Los iones de plata ejercen sus efectos antimicrobianos a través de diferentes mecanismos. Provocan un colapso gradual de la primera línea de defensa de las bacterias al desbaratar la permeabilidad de la membrana^{15,16} y la replicación del ADN impidiendo la división celular¹⁷. Los iones de plata atacan a los ribosomas e

interrumpen la transcripción del ARNm. Así mismo desnaturalizan las enzimas al adherirse a los grupos tiol, lo que provoca su inactivación y el cese de la producción de energía al interrumpir la síntesis de adenosina trifosfato (ATP) por la unión al grupo sulfhidrilo del citocromo B.

El estudio actual realizado en animales fue diseñado con el objetivo principal de comparar la eficacia del IGS impregnado con rifampicina, con un implante sellado con gelatina, Gelssoft™ (GST; Vas-cutek, Inchinnan, RU) impregnado con rifampicina, en la resistencia a la infección por SARM o *Escherichia coli*. El segundo objetivo fue evaluar la seguridad del implante IGS mediante criterios de valoración histológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en un laboratorio experimental autorizado, *La Fondation de l'Avenir* (París, Francia), y fue autorizado por el comité de ética del centro. Fue financiado por una beca de InterVascular.

Diseño del estudio

Las aortas infrarrenales de 28 perros fueron sustituidas por implantes vasculares. Los animales se distribuyeron en 3 grupos, como muestra la *tabla I*. El grupo I y el grupo II estuvieron formados cada uno por 12 animales; 6 perros de cada grupo recibieron un implante IGS y 6 recibieron un implante GST, ambos impregnados de rifampicina. Las prótesis implantadas en el grupo I fueron infectadas con una solución de SARM, y los animales fueron sacrificados a los 30 días. Las prótesis implantadas en el grupo II fueron infectadas con una solución de *E. coli*, y los animales fueron sacrificados a los 10 días. El tercer grupo actuó como control, las prótesis fueron infectadas con una solución de SARM y los animales fueron sacrificados a los 30 días. Las prótesis se extrajeron y se remitieron para realizar estudios bacteriológicos cuantitativos. Se obtuvo un segmento distal del implante incluyendo la anastomosis para su estudio anatomopatológico.

Implantes

Los implantes IGS utilizados en los grupos I y II fueron de poliéster tejido revestidos con colágeno y acetato de plata. Los implantes GST utilizados en los

Tabla I. Esquema del estudio

Grupo	Número de perros por grupo			Inóculo	Sacrificio (días tras intervención)
	VP	IGS	GST		
I	0	6	6	SARM	30
II	0	6	6	<i>E. coli</i>	10
Control	4	0	0	SARM	30
Impregnado con rifampicina	No	Sí	Sí		

GST: Gelsoft™; IGS: InterGard Silver®; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; VP: prótesis vascular.

grupos I y II fueron prótesis de poliéster tejido selladas con gelatina, mientras que el grupo control recibió una prótesis vascular de poliéster tejido no sellada (VP 1200 K, Vascutek). El diámetro de todos los implantes fue de 6 mm.

Impregnación con rifampicina

La rifampicina (Rifadine; Aventis, París, Francia) se suministró en forma liofilizada y fue reconstituida con el disolvente suministrado. Las prótesis se introdujeron durante 15 min en una solución de 60 mg/ml de rifampicina inmediatamente antes de su implantación.

Animales de experimentación

Los perros eran Beagles adultos con un peso de 15-20 kg, que se aclimataron durante un período de 10 días anteriores al inicio del estudio, y estuvieron alojados individualmente en estabularios certificados y en condiciones de higiene adecuadas. Todas las intervenciones realizadas en los animales cumplieron con las pautas recomendadas sobre cuidado animal autorizadas por el comité de ética de *La Fondation de l'Avenir*.

Implantación de las prótesis

Antes de la intervención, se administraron como preanestésicos glicopirrolato (0,01 mg/kg), morfina (0,2 mg/kg), y acepromazina (0,05 mg/kg). La inducción anestésica se realizó por vía intravenosa con tiopental sódico (10 mg/kg) y se mantuvo mediante intubación traqueal con oxígeno (100%) e isoflurano (1-2%). Los perros recibieron antibióticos de forma preventiva, 20 mg/kg de cefamandol, por vía intravenosa 1 h antes del abordaje y posteriormente cada 2 h. Los perros se mantuvieron en decúbito dorsal y se les practicó una laparotomía en condiciones quirúrgicas asépticas. Se expuso la

aorta abdominal desde las arterias renales hasta la bifurcación aórtica. Las arterias lumbares y mesentérica inferior se ligaron y se cortaron para facilitar la movilidad de la aorta. Tras la administración IV de 0,5 mg/kg de heparina en bolo y de 125 mg de ácido acetilsalicílico, la aorta se clampó justo por debajo de las arterias renales y por encima de la bifurcación aórtica y se extrajo el segmento aórtico. Se implantó una prótesis de 6 mm de diámetro y 5-8 cm de longitud con una anastomosis terminoterminal utilizando una sutura continua de polipropileno 5/0. Una vez colocada en su lugar, se vertieron directamente en el implante 2 ml de una solución bacteriana de SARM en el grupo I y el grupo control y de *E. coli* en el grupo II, cada una conteniendo de 1 a 2×10^7 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. La prótesis se cubrió mediante el cierre directo del peritoneo y la pared abdominal se cerró por capas utilizando la técnica estándar.

Seguimiento

Los perros recibieron 125 mg de ácido acetilsalicílico tamponado por vía oral diariamente hasta su sacrificio y se examinaron diariamente para detectar complicaciones macroscópicas, como hemorragia, infección sistémica, embolización distal, o paraplejía. Se tomaron muestras de sangre antes y después de la implantación y semanalmente a lo largo de todo el estudio. También se realizaron hemocultivos pre y postimplantación hasta el sacrificio.

Cepas bacterianas

Las cepas de SARM y *E. coli* se obtuvieron de pacientes infectados. El *Centre National de Références del Toxémies à Staphylocoques* (Laboratorio Central de Microbiología, Hospital Edovard Hensiot, Lyon, Francia) caracterizó y registró la resistencia y virulencia de las bacterias. La cepa clínica del SARM utilizada en este estudio era sensible a la rifampicina. Esta cepa y la de *E. coli* se aislaron de infecciones de zonas vasculares en un departamento de cirugía vascular. La cepa bacteriana se cultivó durante 18 h y se introdujo en Trypticase™ Soy Agar (BD-Diagnostic Systems, Nueva Jersey, EE. UU.). Se preparó una suspensión de Mueller-Hinton (MH) con una densidad de 0,5 MacFarland (correspondiente a 10^8 UFC/ml) y se diluyó 1:10 para obtener la concentración final de 10^7 UFC/ml.

Explantación de las prótesis

Los animales se sacrificaron en el momento que muestra la *tabla I* o antes si el fallecimiento parecía inminente. Las prótesis se extrajeron en condiciones

Tabla II. Aspectos histológicos de la inflamación examinada

Anastomosis	Corazón	Bazo	Pulmones	Hígado	Riñones
Microtrombosis	Infiltrado inflamatorio	Hiperplasia	Congestión	Congestión	Infiltrado inflamatorio
Calcificaciones		Congestión	Infiltrado inflamatorio	Microtrombosis portal	Congestión
Hiperplasia de la íntima		Hematoma subcapsular	Enfisema	Infiltrado inflamatorio	Nefritis glomerular
Infiltrado inflamatorio		Capsulitis crónica	Edema alveolar	Siderofagia	Nefritis tubular
Edema		Siderofagia	Neuropatía linfoide	Colestasis	Edema intersticial
Necrosis		Inflamación con fibrosis	Edema	Granuloma	Nefritis intersticial
Fibrosis					

quirúrgicas asépticas. Se extrajo un segmento de la aorta cercano a la línea de sutura, que incluía la anastomosis, y se obtuvieron muestras de los principales órganos, como hígado, riñones, pulmones, corazón y bazo, para realizar su estudio histológico.

Análisis bacteriológico

La totalidad de las prótesis explantadas, a excepción de las anastomosis distales, fueron transferidas a tubos estériles conteniendo 10 ml de caldo de MH y se centrifugaron, durante 3 min. Se contaron las bacterias liberadas en el caldo de MH, y se realizó una dilución seriada. Las alícuotas se transfirieron mediante un asa calibrada (10 ml) a agar-agar MH y se incubaron a 37 °C durante 18 h. Posteriormente se realizó el recuento bacteriano de cada dilución. Los recuentos de las colonias se estimaron en UFC, y la estimación cuantitativa final de contaminación en la superficie de la prótesis se expresó en UFC/cm².

Examen histológico

La interpretación de los resultados histológicos se basó en la puntuación inflamatoria dada a cada órgano y a la zona anastomótica en una escala de alteración clínica de 4 puntos: 0, ausencia de signos; 1, leves; 2, moderados; 3, graves. También se realizó una evaluación global de todos los órganos en cada animal sumando las puntuaciones para cada órgano. La [tabla II](#) muestra los episodios inflamatorios que fueron evaluados.

RESULTADOS

Los 3 grupos fueron comparables en cuanto a características clínicas y UFC de bacterias inoculadas, con una media ± desviación estándar (DE) de 4,2 ± 1,6 ×

10⁶ UFC/cm² (los valores para los grupos I-III fueron, respectivamente, 4,1 ± 1,2 × 10⁶, 4,4 ± 0,8 × 10⁶, y 4,3 ± 1,8 × 10⁶).

Grupo I

Todos los implantes IGS y GST estuvieron libres de SARM al sacrificio. Los datos se muestran en la [tabla III](#).

Los exámenes histológicos no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las prótesis IGS y GST. Un animal del grupo GST presentó una pequeña bolsa séptica a lo largo de la sutura subcutánea de la prótesis explantada 4 semanas después de la cirugía.

Solamente se produjo una complicación clínica, en un animal con un implante IGS. Consistió en una infección de la herida, que requirió un drenaje abierto en la zona distal del abdomen y que se resolvió sin mayores secuelas tras 7 días. No existió ninguna otra complicación en el grupo I.

Grupo II

Todos los implantes IGS estuvieron libres de *E. coli* al sacrificio. Esto no sucedió con los implantes GST, en los que 1 de 6 (16,6%) estuvo infectado por *E. coli* en ese momento, 2,56 × 10³ UFC/cm² que correspondieron a una reducción del 48,5%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Mann-Whitney, p = 0,317). Estos resultados se muestran en la [tabla IV](#).

El examen histológico no mostró diferencias significativas, a excepción de la evaluación de los riñones (test exacto de Fischer, p = 0,046), en la que un perro del grupo IGS presentó lesiones inflamatorias renales ([tabla V](#)). La evaluación del resto de los órganos fue normal en este perro, así como la

Tabla III. Evaluación bacteriológica de las prótesis en los grupos I y control

	GST	IGS	VP (control)
Prótesis infectadas	0/6	0/6	3/4
Mann-Whitney p	1,000	—	—
	—	0,018	
Media ± DE	0	0	$7,0 \times 10^7 \pm 1,8 \times 10^8$
Media	0	0	$1,45 \times 10^6$
Intervalo	0	0	< 1 a $2,78 \times 10^8$

DE: desviación estándar; GST: Gelsoft™; IGS: InterGard Silver®; VP: prótesis vascular.

Ambos grupos fueron infectados inicialmente por SARM. Los resultados se expresan en UFC por cm².

función renal anterior a la explantación, con concentraciones de creatinina en los límites normales, lo que sugiere que esta observación no tuvo ningún significado clínico y no estuvo relacionada con el implante. La comparación de la puntuación global de cada órgano analizado confirma esta interpretación.

Grupo control

SARM estuvo presente en 3 de 4 implantes VP (75%) al sacrificio, como muestra la tabla III.

Comparaciones de los grupos I-III

No se observaron diferencias significativas en los recuentos de SARM entre los implantes IGS y GST, ambos impregnados con rifampicina. El número de implantes infectados por SARM al sacrificio fue significativamente menor desde el punto de vista estadístico en los implantes IGS impregnados de rifampicina en el grupo I en comparación con los implantes VP del grupo control (Mann-Whitney, $p = 0,018$). Existió una diferencia similar entre los implantes GST del grupo I y los VP del grupo control.

La histología de todos los implantes GST en los grupos I y II combinados mostró que 3 de 12 implantes (25%) presentaron una necrosis moderada, de grado 2. Ésta se definió como la presencia de tejido inflamatorio alrededor de células muertas. La necrosis no se debió a la colonización bacteriana. Un análisis similar no logró mostrar necrosis en ninguno de los 12 implantes IGS combinados del grupo I y II, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar la resistencia a la infección de los implantes IGS y

Tabla IV. Evaluación bacteriológica de las prótesis en el grupo II

	GST	IGS
Prótesis infectadas	1/6	0/6
Mann-Whitney p	0,317	
Media ± DE	427,35	0
Media	0	0
Intervalo	0 a $2,56 \times 10^3$	0

DE: desviación estándar; GST: Gelsoft™; IGS: InterGard Silver®. Las prótesis fueron infectadas por *E. coli*. Los resultados se expresan en UFC por cm².

GST, ambos impregnados con rifampicina, frente a los patógenos SARM y *E. coli*. No pudimos demostrar diferencias entre los implantes IGS y GST con respecto a la resistencia a la infección.

La eficacia de la actividad bactericida de los implantes IGS frente a los organismos grampositivos, incluido el SARM, y los organismos gramnegativos se ha demostrado¹⁸ *in vitro* al comparar la actividad antimicrobiana de los implantes IGS con los GST con y sin rifampicina. Las prótesis IGS y GST impregnadas con rifampicina fueron más eficaces que los implantes GST sin rifampicina. La presencia de antibiótico protegió más frente a las bacterias grampositivas, mientras que los implantes IGS fueron más eficaces frente a las bacterias gramnegativas. Estos resultados concuerdan con nuestros resultados actuales, que muestran que, 10 días después de la implantación, 1 de 6 prótesis GST impregnadas con rifampicina resultó infectada por *E. coli*, mientras que 0 de 6 prótesis IGS resultaron infectadas, lo que concuerda con un estudio experimental previo *in vivo* realizado en perros que demostró una baja eficacia de los implantes GST frente a *E. coli*¹⁹.

Si bien se puede argumentar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los implantes IGS y GST en nuestro estudio actual *in vivo*, el número reducido de animales estudiado probablemente es la explicación de esta falta de significancia estadística. Son necesarios estudios adicionales con un mayor número de animales para confirmar o rechazar la tendencia observada.

El estudio de Hardmann et al¹⁸ realizado *in vitro* mostró una superioridad de los implantes IGS frente a los GST impregnados con rifampicina frente a las bacterias gramnegativas, pero lo contrario frente a las bacterias grampositivas. Koshiko et al¹⁹ demostraron una falta de eficacia de los implantes GST con una baja concentración de rifampicina (1 mg/ml) frente a SARM cuando el nivel de inóculo era muy alto, llegando a 10^8 UFC/ml. En seres humanos se ha demostrado que el fracaso de la sustitución *in situ*

Tabla V. Resultados histológicos entre las prótesis IGS y GST

	Anastomosis	Corazón	Pulmones	Hígado	Riñones	Bazo	Puntuación total
IGS	4,00 ± 1,41	0	1,08 ± 0,79	0,33 ± 0,49	0,92 ± 1,5	0,75 ± 1,05	7,08 ± 2,1
GST	3,92 ± 2,2	0	0,58 ± 0,51	0,25 ± 0,45	0	0,92 ± 1,4	5,67 ± 2,7
p	0,75	1	0,1	0,66	0,015	0,973	0,193

GST: Gelsoft™; IGS: InterGard Silver®.

Los resultados se expresan como la media ± DE. Se sumaron las prótesis de los grupos I y II.

con implantes impregnados con rifampicina puede deberse a la presencia de cepas bacterianas virulentas, como SARM o *Pseudomonas aeruginosa*²⁰. El uso clínico de este tipo de prótesis no está aceptado en todo el mundo. En nuestro centro, debido a un aumento de las cepas de *S. aureus* resistentes a la rifampicina, no está permitido utilizar rifampicina en la sala de intervenciones. Sin embargo, el implante impregnado con rifampicina se recomienda cuando se realiza un abordaje inguinal o un paciente presenta varios factores de riesgo de infección, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, o isquemia crítica. Para la prevención, la dosis recomendada es de 60 mg/ml. Queríamos examinar la resistencia bacteriana de estas prótesis en “condiciones clínicas estándar”, de manera que realizamos un tratamiento antibiótico preventivo. La antibioterapia sistémica en nuestro estudio puede ser otra explicación de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas a favor del IGS. La antibioterapia preventiva también es eficaz en casos de infección protésica diseminada por vía hematogena²¹. Estudios clínicos y experimentales²²⁻²⁴ han subrayado el papel crítico de la administración sistemática de antibióticos durante el tratamiento de la infección de los implantes vasculares. Estos estudios utilizaron cefalozina o vancomicina, solas o en combinación con temporina A, un antiséptico, para tratar directamente la contaminación del implante por *S. epidermidis* o SARM. Solamente la combinación de temporina A y la administración parenteral de vancomicina lograron la inhibición bacteriana total de ambas cepas bacterianas.

Un estudio anterior realizado en un modelo canino²⁵ comparó el implante GST impregnado con rifampicina con el implante IGS para la prevención de la infección bacteriana de la prótesis por *S. aureus*. Un seguimiento muy corto, de 7 días, arrojó dudas sobre el significado de las conclusiones. La rifampicina alcanza el pico de actividad antimicrobiana a las pocas horas de su implantación, y el resto se va liberando a lo largo de varios días a una concentración bactericida submínima, creando así un entorno favorable al desarrollo de resistencia a

este antibiótico. Además, la baja concentración de rifampicina lograda en unos pocos días podría explicar, en parte, la incapacidad del GST impregnado con rifampicina para combatir las bacterias virulentas, como *P. aeruginosa*, SARM, y bacterias gramnegativas.

El mecanismo de liberación de la plata de los implantes IGS podría suponer una ventaja dada su localización en el implante y la consiguiente disolución durante un período de hasta 30 días. Varios informes anteriores analizaron los implantes vasculares impregnados con rifampicina en el contexto de la infección de las prótesis vasculares. Algunos han logrado resultados favorables en la prevención de la infección de los implantes vasculares con el uso de GST impregnado^{26,27}. Sin embargo, un ensayo europeo, multicéntrico, aleatorizado y comparativo desafió estos resultados optimistas. Si bien la tasa de infección fue significativamente baja 1 mes después de la intervención en el grupo de prótesis de gelatina impregnada con rifampicina²⁸, no se apreció ninguna diferencia en comparación con un grupo control tras 2 años de seguimiento, incluso a pesar de que las tasas de infección superficial (grados I y II de la clasificación de Szilagyi) fueron menores en el grupo de implante impregnado con antibiótico tras la implantación de prótesis aortoiliofemorales²⁹. Estos resultados se confirmaron en un estudio³⁰ que notificó 5 casos de infección en pacientes con implantes impregnados (1,7%) comparado con 7 pacientes (2,3%) con implantes no impregnados a los 2 años de seguimiento. Estos resultados contradictorios subrayan la ausencia de prueba científica sólida sobre la reducción de la incidencia de infección con esta estrategia.

Un estudio experimental reciente sugirió el uso de implantes impregnados con doble antibiótico (rifampicina y tobramicina) para resistir la contaminación por *S. aureus*³¹. Otra técnica, sugerida por Hardmann et al¹⁸, es la combinación de un antimicrobiano revestido, como la plata, con una impregnación con antibiótico. Este concepto concuerda con los resultados de Cirioni et al³², quienes investigaron la temporina A, una amida peptídica antimicrobiana, y el péptido inhibidor del ARNI

(RIP), un antibiótico con una gran actividad frente a la virulencia y la adhesión de *S. aureus* y *S. epidermidis*. Éstos se estudiaron solos y en combinación en un modelo murino de infección protésica. La combinación de temporina A y RIP tuvo la mayor eficacia antiestafilocócica, eliminando por completo la infección por *S. aureus* y *S. epidermidis*.

La plata y la rifampicina combinadas podrían demostrar una acción sinérgica con eficacia frente a todas las bacterias grampositivas y gramnegativas. Los mecanismos de acción de la plata y la rifampicina trabajan al unísono para reducir el riesgo de infección a través del efecto dependiente de la concentración de la plata, siendo eficaz frente a las células en crecimiento y quiescentes a través de múltiples dianas en la estructura celular, y del efecto dependiente del tiempo de la rifampicina, que es eficaz frente a las células en crecimiento a través de una única diana en la célula. Nuestros resultados obtenidos con el implante IGS en combinación con rifampicina confirman esta hipótesis.

El segundo objetivo de nuestro estudio fue evaluar la inflamación secundaria al uso de acetato de plata. No existieron diferencias entre el grupo IGS y el grupo GST con respecto a los signos clínicos y parámetros biológicos. Los implantes IGS parecieron estar bien integrados en ambos grupos al sacrificio. No se produjeron signos de inflamación debido al acetato de plata. Durante la explantación, no se apreciaron signos de inflamación abdominal inusual, necrosis, o tinción de la aorta en el grupo IGS como consecuencia del proceso de fabricación de los implantes IGS y el consiguiente depósito de plata en su superficie así como en el colágeno. Esto contrasta claramente con algunos ensayos clínicos previos con productos revestidos con plata, agujas de fijación externa, y prótesis valvulares cardíacas, estas últimas revestidas mediante depósito en fase vapor asistido por plasma. Estos estudios finalizaron antes de tiempo debido a la elevada concentración de plata en suero y las tasas excesivas de dehiscencia perivalvular, respectivamente^{33,34}, lo que puso en duda el proceso de fabricación de depósito de la plata en fase vapor. Los efectos sistémicos de la plata se han descrito a partir del uso extendido de fármacos orales conteniendo plata³⁵. No monitorizamos las concentraciones sanguíneas de plata en nuestro estudio, pero no se produjeron casos de dehiscencia de los lugares de anastomosis en ninguno de los 12 implantes IGS en los grupos I y II.

Una limitación de este estudio es el tamaño reducido de cada grupo. La mayoría de los trabajos experimentales anteriores que han utilizado SARM han analizado la resistencia bacteriana a los 10 días. Tratamos de demostrar la eficiencia de las prótesis

durante un período más largo. Ningún trabajo experimental anterior había utilizado *E. coli*, de manera que comprobamos la prótesis por un corto período de tiempo.

No utilizamos un grupo con IGS solo porque un trabajo anterior²⁵ ya había demostrado la superioridad de los implantes GST impregnados con rifampicina en comparación con los implantes IGS.

Por último, los resultados clínicos preliminares obtenidos tras la revascularización *in situ* con implantes revestidos de plata para la infección aórtica (24 infecciones de prótesis y 3 infecciones aórticas primarias) son muy alentadores³⁶. La mayoría de estas infecciones fueron causadas por bacterias de baja virulencia. Con un seguimiento medio de 16,5 meses, los autores describieron resultados favorables con respecto a las tasas de infección recurrente, supervivencia actuarial a los 24 meses, salvamento de la extremidad, y permeabilidad de la prótesis: 3,7, 85, 100, y 100%, respectivamente. Puede aducirse que el éxito de los implantes IGS en el entorno hostil de una infección de prótesis aórtica es un buen precedente para su uso en casos en los que no haya una infección preexistente.

En conclusión, el aumento de la incidencia de infección por SARM puede desafiarse de forma óptima mediante la implantación de prótesis IGS impregnadas con rifampicina. Sin embargo, investigaciones adicionales, tanto *in vitro* como *in vivo*, deben confirmar nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422-1429.
2. O'Hara PJ, Hertzner NR, Beven EG, et al. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience. *J Vasc Surg* 1986;3:725-731.
3. Yeager RA, Taylor LM, Jr, Moneta GL, Edwards JM, Nicoloff AD, McDonnell DB. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection. *J Vasc Surg* 1999;30:76-83.
4. Ten Raa S, Van Sambeek MR, Hagenaaars T, et al. Management of aortic graft infection. *J Cardiovasc Surg* 2002;43:209-215.
5. Chervu A, Moore WS, Chvapil M, et al. Efficacy and duration of antistaphylococcal activity comparing three antibiotics bonded to Dacron vascular grafts with collagen release system. *J Vasc Surg* 1991;13:897-901.
6. Magnan PE, Seyral P, Raoult D, et al. In vitro anti-staphylococcal activity of collagen-sealed Dacron vascular prostheses bonded with rifampin, vancomycin, or amikacin. *Ann Vasc Surg* 1994;8:243-247.
7. Goëau-Brissonnière O, Mercier F, Nicolas MH, et al. Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with rifampin-bonded gelatin-sealed Dacron graft. *J Vasc Surg* 1994;19:739-744.

8. Hayes PD, Nasim N, London J, et al. In situ replacement of infected aortic grafts with rifampin-bonded prostheses: the Leicester experience (1992 to 1998). *J Vasc Surg* 1999;30:92-98.
9. Bandyk DF, Novotney ML, Back MR, et al. Use of rifampin-soaked gelatin-sealed polyester grafts for in situ treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections. *J Surg Res* 2001;95:44-49.
10. Coggia M, Goëau-Brissonnière O, Leflon V, et al. Experimental treatment of vascular infection due to *Staphylococcus epidermidis* by in situ replacement with a rifampin-bonded polyester graft. *Ann Vasc Surg* 2001;15:421-429.
11. Naylor AR, Hayes PD, Darke S. A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:289-294.
12. Earnshaw JJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vascular surgeons should fight back. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:283-286.
13. Shah PM, Modak S, Fox CL, et al. PTFE graft treated with norfloxacin (AgNF): drug retention and resistance to bacterial challenge. *Surg Res* 1987;42:298-303.
14. Bambauer R, Mestres P, Schiel R, et al. Surface treated large bore catheters with silver based coatings versus untreated catheters for extracorporeal detoxification methods. *ASAIO J* 1998;44:303-308.
15. Slawson RM, Lee H, Trevors JT. Bacterial interactions with silver. *Biol Met* 1990;3:151-154.
16. Feng QL, Wu J, Chen GQ, et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res* 2000;52:662-668.
17. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:141-179.
18. Hardmann S, Cope A, Swann A, et al. An in vitro model to compare the antimicrobial activity of silver-coated versus rifampin-soaked vascular grafts. *Ann Vasc Surg* 2004;18:308-313.
19. Koshiko S, Sasajima T, Muraki S, et al. Limitations in the use of rifampin-gelatin grafts against virulent organisms. *J Vasc Surg* 2002;35:779-785.
20. Bandyk D, Novotney ML, Back MR, et al. Expanded application of in situ replacement for prosthetic graft infection. *J Vasc Surg* 2001;34:411-420.
21. Darouiche RO. Antimicrobial approaches for preventing infections associated with surgical implants. *Clin Infect Dis* 2003;36:1284-1289.
22. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L, et al. Prophylaxis against *Staphylococcus aureus* vascular graft infection with muporicin-soaked, collagen-sealed Dacron. *J Surg Res* 2001;99:316-320.
23. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L, et al. Quinopristin/dalfopristin bonding in combination with intraperitoneal antibiotics prevent infection of knitted polyester graft material in a subcutaneous rat pouch model infected with resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:230-234.
24. Bandyk DF. Antibiotics—why so many and when should we use them? *Semin Vasc Surg* 2002;15:268-274.
25. Goëau-Brissonnière OA, Fabre D, Leflon-Guibout V, et al. Comparison of the resistance to infection of rifampin-bonded gelatin-sealed and silver/collagen-coated polyester prostheses. *J Vasc Surg* 2002;35:1260-1263.
26. Goëau-Brissonnière O, Lepout C, Bacourt F, et al. Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatin-sealed Dacron graft. *Ann Vasc Surg* 1991;5:408-412.
27. Goëau-Brissonnière OA, Coggia M. Arterial prosthetic infections. In: Waldovell FA, Bisno AL eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press, 2000. pp 127-141.
28. Braithwaite BD, Davies B, Heather BP, et al. Joint Vascular Research Group. Early results of a randomized trial of rifampin-bonded Dacron grafts extra-anatomic vascular reconstruction. *Br J Surg* 1998;85:1378-1381.
29. Earnshaw JJ, Whitman B, Heather BP. Joint Vascular Research Group. Two-year results of a randomized controlled trial of a rifampin-bonded extra-anatomic Dacron grafts. *Br J Surg* 2000;87:758-759.
30. D'Addato M, Curti T, Freyrie A. Italian Investigators Group. Prophylaxis of graft infection with rifampin-bonded Gelseal graft: 2-year follow-up of a prospective clinical trial. *Cardiovasc Surg* 1996;4:200-204.
31. Javerliat I, Goëau-Brissonnière O, Sivadon-Tardy V, Coggia M, Gaillard JL. Prevention of *Staphylococcus aureus* graft infection by a new gelatin-sealed vascular graft pre-bonded with antibiotics. *J Vasc Surg* 2007;46:1026-1031.
32. Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, et al. Prophylactic efficacy of topical temporin A and RNAIII-inhibiting peptide in a subcutaneous rat pouch model of graft infection attributable to staphylococci with intermediate resistance to glycopeptides. *Circulation* 2003;108:767-771.
33. Masse A, Bruno A, Bosetti M, et al. Prevention of pin track infection in external fixation with silver coated pins: clinical and microbiological results. *J Biomed Mater Res* 2000;53:600-604.
34. Bodnar E. The Silzone dilemma: what did we learn? *J Heart Valve Dis* 2000;9:170-173.
35. Williams RL, Doherty PJ, Grashoff GJ, et al. The biocompatibility of silver. *Crit Rev Biocompat* 1989;5:221-241.
36. Batt M, Magne JL, Alric P, et al. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *J Vasc Surg* 2003;38:983-989.