

USO DE RECUBRIMIENTOS PROTÉSICOS DE PLATA EN CIRUGÍA TUMORAL: INFLUENCIA EN LA TASA DE INFECCIÓN

Use of silver coating in tumoral prosthetic surgery: influence on infection rate.

Aguilar Ezquerro A¹, Peguero Bona²

1.- (Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España). E-mail: aaguilarez@gmail.com

2.- Antonio Peguero Bona (Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España). E-mail: peguero8@gmail.com

Resumen:

Introducción: Las megaprótesis son uno de los tratamientos más usados en cirugía oncológica, y una de sus mayores complicaciones es la alta tasa de infección. **Material y métodos:** 30 pacientes fueron sometidos a la implantación de una artroplastia Mutars® con recubrimiento de plata debido a enfermedad neoplásica o fractura periprotésica. Se realizó un seguimiento clínico y analítico de los sujetos con un seguimiento mínimo de 4 años tras la intervención. **Resultados:** Durante el seguimiento se apreciaron 3 infecciones (10% de los pacientes) en la serie a estudio, cifra inferior a las publicaciones que usan prótesis sin recubrimiento de plata. **Conclusión:** el recubrimiento de plata en megaprótesis tumorales parece disminuir de la tasa de infección.

Palabras clave: recubrimiento de plata, megaprótesis, infección.

Abstract:

Introduction: megaprotheses are one of the most widely used treatments in oncological surgery, and one of its major complications is the high rate of infection. **Methods:** 30 patients underwent implantation of silver-coated Mutars® arthroplasty due to neoplastic disease or periprosthetic fracture. Clinical and analytical monitoring was performed with a minimum of 4 years follow-up. **Results:** During follow-up 3 infections (10% of patients) were detected, less than publications using non silver-coated prostheses. **Conclusion:** silver coating in megaprotheses seems to decrease infection rate.

Key words: silver coating, megaprotheses, infection.

Introducción

El uso de cirugía reconstructora del aparato locomotor en patología tumoral se está extendiendo progresivamente, siendo una opción aceptada el uso de prótesis tumorales para mantener la funcionalidad del miembro tras la resección de la enfermedad tumoral⁽¹⁾, manteniéndose para algunos autores como el método de reconstrucción de elección para los sarcomas del aparato locomotor⁽²⁾. Estos materiales muestran una supervivencia del 79-87 % a los 5 años de la implantación, que desciende progresivamente hasta el 56% a los 15 años de seguimiento^(3,4); debido sobre todo al aflojamiento, la infección y el fallo mecánico de los implantes.

La incidencia de infección en estos casos se estima en torno al 5-35%, siendo sobre todo hematógenas o intraoperatorias; aunque algunos autores reportan incidencias de hasta el 45%⁽⁵⁾.

Algunos de los factores comúnmente asociados al riesgo de infección son frecuentes en la cirugía reconstructiva tumoral, como son las cirugías prolongadas con grandes incisiones, la radioterapia; que dificulta la cicatrización a nivel local, la inmunosupresión debida a la quimioterapia, el tipo de aleación de la prótesis⁽⁶⁾ y la zona anatómica; siendo más frecuentes en intervenciones en el territorio pélvico⁽⁷⁾. El tratamiento habitual para estas complicaciones se basa en antibioterapia intravenosa y, en casos en que no se controle la infección, desbridamiento, recambio protésico en uno o dos tiempos, o incluso amputación⁽⁸⁾.

El uso de la plata como antimicrobiano tiene una larga evolución en la medicina, pero la concentración sistémica puede tener unos efectos secundarios no desdeñables (argiria), considerándose tóxicas las concentraciones por

Recubrimientos de plata en cirugía tumoral: influencia en la infección

encima de 300 ppb (partes por billón) o si existe una cantidad total mayor de 4-6 gramos.

Entre los efectos sistémicos se encuentran la leucopenia y la aparición de lesiones hepáticas y renales. También puede provocar reacciones locales en forma de inhibición en la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, apreciados en tratamientos con sulfadiacina argéntica. Sin embargo, varios autores han comunicado la ausencia de efectos secundarios en megaprótesis con recubrimiento de plata, mostrando concentraciones de 56,4 ppb, y no observándose efectos hepáticos ni renales^(9,10). Otros estudios demuestran que el revestimiento de las prótesis emite suficiente plata para tener efecto antimicrobiano contra *S. epidermidis* y *K. pneumoniae*; sin apreciar efectos citotóxicos sobre fibroblastos y osteoblastos⁽¹¹⁾; y que las altas concentraciones de iones de plata en la zona periprotésica pueden contribuir a disminuir el riesgo de infección⁽¹²⁾.

Respecto a la influencia que la liberación de iones de plata puede tener en los osteoblastos cercanos a la prótesis, Harges et al.⁽¹³⁾ han apreciado una buena producción de fosfatasa alcalina, descensos en la producción de osteocalcina de las células sarcomatosas y buenas tasas de replicación de osteoblastos; por lo que concluyen que a bajas concentraciones no es citotóxica para los osteoblastos *in vitro*.

Para conocer la capacidad del recubrimiento de plata para evitar la infección en megaprótesis se diseñó un estudio retrospectivo que analizaba 30 pacientes que fueron sometidos a la implantación de una artroplastia Mutars® (Münster, Alemania) con recubrimiento de plata debido a enfermedad neoplásica o fractura periprotésica. Se realizó un seguimiento clínico y analítico de los sujetos con un seguimiento medio de 5 años tras la intervención. El propósito del estudio es hallar el índice de infecciones en este periodo y compararlo con otros estudios en la misma línea.

Material y Métodos

Un total de 30 pacientes fueron intervenidos en el Hospital Universitario Miguel Servet en el tiempo comprendido entre 2004 y 2014, implantándose una prótesis tumoral Mutars® con recubrimiento de plata, con un seguimiento medio de 5 años (4-7 años). Todos los casos fueron intervenidos por el mismo equipo de cirujanos, implantándose prótesis de extremidad inferior, encontrándose entre los implantes 3 tibias proximales, 4 fémures proximales, 16 fémures distales y 2 fémures completos. Las causas, que vienen detalladas en la tabla 1, fueron en 29 casos enfermedad

oncológica y en uno se trató de una fractura periprotésica.

Tabla 1.- Etiología de la implantación de prótesis tumoral Mutars® en el grupo a estudio.

ETIOLOGIA	NÚMERO DE CASOS
Fractura periprotésica	1
Metástasis de tumor de mama	2
Metástasis de hipernefoma	1
Metástasis de cáncer de colon	2
Osteosarcoma	10
Condrosarcoma	12
Fibrosarcoma	2

Tal como muestra el protocolo vigente en nuestro centro, se realizó profilaxis antibiótica con cefazolina, pautando 2 gramos intravenosos en los 30 minutos preintervención, y manteniéndola a dosis de 1 gramo cada 8 horas en las 48 horas posteriores a la cirugía.

Los pacientes siguieron controles clínicos y radiológicos al mes y seis meses de la intervención, y posteriormente realizando controles anuales.

La prótesis Mutars® es un sistema modular para cirugía tumoral y grandes recambios protésicos, que presenta vástagos hexagonales para una mejor fijación diafisaria y una malla tubular de inserción muscular de tereftalato de polietileno, que permite tanto las reconstrucciones capsulares como la inserción muscular, lo que minimiza el riesgo de luxación; y que en algunos casos ha demostrado integración de los tejidos blandos sobre la misma⁽¹⁴⁾.

Esta prótesis, fabricada en aleación Cr-Co, está recubierta por una capa de nitrato de titanio, lo que disminuye las reacciones alérgicas mediante la disminución de la liberación de partículas hasta en un 90%; mostrando además una mayor dureza e hidrofilia que reducen el desgaste del polietileno respecto al Cr-Co.

Asimismo, la prótesis Mutars® presenta un recubrimiento de plata en toda su extensión excepto en las zonas de integración y articulación, para disminuir el riesgo de infección. En casos de resecciones no convencionales o anomalías anatómicas, esta prótesis tiene la posibilidad de realizar implantes custom-made a partir de una plantilla digital preoperatorio.

Resultados

Durante el seguimiento se apreciaron 3 infecciones profundas (10% de los pacientes) en la serie a estudio, que se trataron en un caso con desbridamiento y antibioterapia prolongada, por tratarse de una infección precoz; en otro con desarticulación de cadera, por estar asociada a una recidiva de osteosarcoma en fémur proximal; y con antibioterapia sin necesidad de desbridamiento quirúrgico en el caso restante, que mostró buena respuesta.

En cuanto a la comparación de las tasas de infección con otros estudios, dada la gran variedad anatómica en que se han implantado este tipo de prótesis en nuestro centro, hemos extraído las que implican al territorio de la rodilla (19 casos); ya que es el terreno más estudiado en la bibliografía internacional. En estos casos, entre los que se han excluido las sustituciones totales de fémur, se ha hallado una tasa del 10.5% de infección (2 casos), resultados que se hallan en consonancia con otros estudios de larga duración, que publican unos índices de infección del 8.5-9.3%^(15, 16).

Los otros pacientes tuvieron una recuperación funcional satisfactoria y no mostraron ninguna complicación infecciosa o mecánica relativa a la prótesis implantada. En ningún caso se objetivó la aparición de argiria, tanto clínica como analíticamente.

Discusión

El revestimiento de plata de las prótesis utilizadas en cirugía oncológica ha demostrado una significativa mejora de las cifras de infección y de los parámetros inflamatorios, mostrando incluso un efecto beneficioso disminuyendo la pérdida de peso en animales de experimentación⁽¹⁷⁾.

Heisel⁽¹⁸⁾ encontró, en una serie de 50 pacientes a los que implantó una prótesis Mutars®, un resultado en al escala de Enneking del 72% y unos índices de infección del 12%. Por otro lado, Gosheger presenta una serie de 250 pacientes a los que se implantó una prótesis Mutars® sin

recubrimiento de plata, mostrando una supervivencia a los 5 años del 68.5% en prótesis implantadas en la extremidad inferior.

Este autor atribuye los fracasos a roturas del vástago protésico e infecciones profundas⁽¹⁹⁾.

Harden implantó 51 prótesis Mutars® con recubrimiento de plata, comparando sus resultados con una serie de 78 pacientes en que se implantaron megaprótesis sin recubrimiento; apreciando unos índices de infección del 5,9% en el grupo con recubrimiento de plata frente a un 17,6% en el grupo de control⁽²⁰⁾.

A pesar de los múltiples estudios que avalan la eficacia del recubrimiento de plata en la prevención de infecciones, todavía quedan algunos aspectos a investigar, como la demora en la aparición de la clínica infecciosa. Aunque todavía no se ha demostrado, se piensa que es posible que en caso de infección periprotésica los iones de plata migren hacia la solución y si la infección no puede ser controlada la degradación completa de la superficie determine finalmente la infección.

Por otro lado, se considera de capital importancia la prevención de hematomas, ya que los iones de plata pueden precipitar en ambientes ricos en albúmina, y por lo tanto sigue siendo importante prevenir el mal trato de partes blandas vecinas, así como proporcionar una buena cobertura muscular al implante. Se piensa que las partes blandas periféricas no están protegidas por el recubrimiento de la prótesis, y que solo afecta a los tejidos que estén en íntimo contacto con la misma. Aún así estos pacientes tienen mejor respuesta al tratamiento antibiótico estándar. Aunque la plata posiblemente muestre menor actividad al ligarse a otras proteínas, mantiene la esterilidad de la superficie del implante ante la colonización bacteriana proveniente de las partes blandas⁽¹⁰⁾.

Algunos autores han obtenido resultados que corroboran una menor tasa de infección con prótesis tumorales con recubrimiento de plata tras compararlas con otro grupo de pacientes en que se implantaron prótesis sin dicho recubrimiento, mostrando menores tasas de infección precoz y crónica⁽²¹⁾.

Tras los resultados obtenidos en pacientes oncológicos, nuevas líneas de investigación se están abriendo, como el uso de recubrimientos de hidroxiapatita-plata para prótesis, que han demostrado la capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano en estudios in vitro⁽²²⁾.

Somos conscientes de las limitaciones de este estudio: en primer lugar, el número de sujetos incluido podría ser insuficiente y la inclusión de un

Recubrimientos de plata en cirugía tumoral: influencia en la infección

mayor número de pacientes podría aportar mayor valor a los resultados. En segundo lugar, la patología de los pacientes podría no ser suficientemente homogénea, y más estudios serían necesarios para valorar la capacidad del recubrimiento de plata en cada zona anatómica aisladamente. En conclusión, consideramos que el recubrimiento con plata en las megaprótesis tumorales muestra unos resultados favorables en cuanto a la tasa de infección, y que en algunos casos permite controlar las mismas con tratamientos menos agresivos

Bibliografía

1. Gkavardina A1, Tsagozis P1. The use of megaprotheses for reconstruction of large skeletal defects in the extremities: a critical review. *Open Orthop J.* 2014 Oct 17; 8:384-9.
2. Tsagozis P, Brosjö O, Bauer HC. Reconstruction with modular megaprotheses for sarcomas of the lower extremity. *Orthopedics.* 2015 May;38(5):e401-6.
3. Ham SJ1, Schraffordt Koops H, Veth RP, van Horn JR, Molenaar WM, Hoekstra HJ. Limb salvage surgery for primary bone sarcoma of the lower extremities: long-term consequences of endoprosthetic reconstructions. *Ann Surg Oncol.* 1998 Jul-Aug;5(5):423-36.
4. Mittermayer F1, Krepler P, Dominkus M, Schwameis E, Sluga M, Heinzl H, et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Jul;(388):167-77.
5. Capanna R1, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br.* 1994 Mar;76(2):178-86.
6. Gosheger G1, Goetze C, Harges J, Joosten U, Winkelmann W, von Eiff C. The influence of the alloy of megaprotheses on infection rate. *J Arthroplasty.* 2008 Sep;23(6):916-20.
7. Pilge H1, Gradl G, von Eisenhart-Rothe R, Gollwitzer H. Incidence and outcome after infection of megaprotheses. *Hip Int.* 2012 Jul-Aug;22 Suppl 8:S83-90.
8. Harges J1, Ahrens H, Gosheger G, Nottrott M, Dieckmann R, Henrichs MP, et al. Management of complications in megaprotheses. *Unfallchirurg.* 2014 Jul;117(7):607-13.
9. Harges J1, Ahrens H, Gebert C, Streitburger A, Buerger H, Erren M, et al. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials.* 2007 Jun;28(18):2869-75.
10. Glehr M1, Leithner A, Friesenbichler J, Goessler W, Avian A, Andreou D, et al. Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: no association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Joint J.* 2013 Jul;95-B(7):988-92.
11. Ewald A1, Glückermann SK, Thull R, Gbureck U. Antimicrobial titanium/silver PVD coatings on titanium. *Biomed Eng Online.* 2006 Mar 24;5:22.
12. Hussmann B1, Johann I, Kauther MD, Landgraeber S, Jäger M, Lendemans S. Measurement of the silver ion concentration in wound fluids after implantation of silver-coated megaprotheses: correlation with the clinical outcome. *Biomed Res Int.* 2013;763096.
13. Harges J1, Streitburger A, Ahrens H, Nusselt T, Gebert C, Winkelmann W, et al. The influence of elementary silver versus titanium on osteoblasts behaviour in vitro using human osteosarcoma cell lines. *Sarcoma.* 2007;26539.
14. Gosheger G, Hillmann A, Lindner N, Rödl R, Hoffmann C, Bürger H, et al. Soft tissue reconstruction of megaprotheses using a Trevira tube. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(393):264-71.
15. Pala E1, Trovarelli G, Calabrò T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of modern knee tumor megaprotheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Mar;473(3):891-9.
16. Capanna R1, Scoccianti G, Frenos F, Vilardi A, Beltrami G, Campanacci DA. What was the survival of megaprotheses in lower limb reconstructions after tumor resections? *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Mar;473(3):820-30.
17. Gosheger G1, Harges J, Ahrens H, Streitburger A, Buerger H, Erren M, et al. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model--an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials.* 2004 Nov;25(24):5547-56.
18. Heisel C1, Breusch SJ, Schmid G, Bernd L. Lower limb salvage surgery with MUTARS endoprostheses: 2 to 7 year results. *Acta Orthop Belg.* 2004 Apr;70(2):142-7.
19. Gosheger G1, Gebert C, Ahrens H, Streitburger A, Winkelmann W, Harges J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Sep;450:164-71.
20. Harges J1, von Eiff C, Streitburger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol.* 2010 Apr 1;101(5):389-95.
21. Wafa, H; Grimer, R J; Reddy, K; Jeys, L; Abudu, A; Carter, S R; et al. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study. *Bone Joint J* 2015;97-B:252-7.
22. Ghani Y1, Coathup MJ, Hing KA, Blunn GW. Development of a hydroxyapatite coating containing silver for the prevention of peri-prosthetic infection. *J Orthop Res.* 2012 Mar;30(3):356-63