

# La reacción inmunológica tardía y la infección crónica del injerto vascular. Un diagnóstico controvertido

## LATE IMMUNE RESPONSE AND CHRONIC INFECTION OF VASCULAR GRAFT. A CONTROVERSIAL DIAGNOSIS

A. Rodríguez Morata (1), J. Azcona Fabón (1), I. Viciano Ramos (2), R. Gómez Medialdea (1)

1) Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España.

2) Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España.

### Resumen

La prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares es de aproximadamente un 0,8%. Son situaciones clínicas donde resulta difícil determinar si su origen reside en una infección por gérmenes de crecimiento lento o es secundario a un rechazo inmunológico al material o por una desestructuración del mismo. Revisamos y comentamos las principales características para distinguir ambas situaciones clínicas. Se aporta un ejemplo clínico que trata de un paciente con injerto vascular de Dacron y una colección de 6 años de evolución, estéril, que rodea el total de la prótesis y requiere su explante y sustitución por un nuevo injerto. En conclusión, ante los casos de reacciones periprotésicas tardías es obligado excluir la presencia de infecciones latentes, pero se recomienda profundizar en el estudio de la respuesta inmunológica frente a los materiales del injerto vascular.

Palabras clave: biofilm bacteriano, infección protésica, injerto vascular, rechazo inmune.

### Abstract

The prevalence of sterile perigraft reaction is approximately 0.8% in vascular grafts. To diagnose between an infection by germs of slow growth or a secondary reaction to an immune rejection of the material is difficult in this clinical situation. We review and discuss the main features to distinguish these two clinical possibilities. We report a patient case report with dacron vascular graft and a perigraft collection, sterile, around the total prosthesis which required explantation and replacement by a new graft. In conclusion, to cases of late periprosthetic reactions is required to exclude the presence of latent infections, but recommended further study of the immune response against vascular graft materials.

### El injerto vascular protésico

La colección de una masa líquida tardía alrededor de un injerto vascular representa una entidad clínica afortunadamente infrecuente. No obstante, desde hace décadas y aún en nuestros días sigue presentando algunas sombras no bien clarificadas en su enfoque diagnóstico, que dificultan por tanto su tratamiento. La etiología más frecuente, con mucho, es la infección crónica del injerto, pero también existe una posibilidad de rechazo inmunológico o la degeneración protésica progresiva. En este trabajo hemos querido revisar estas posibilidades, ilustrando con ejemplos alguna de estas situaciones.

La revascularización de una extremidad isquémica se lleva a cabo habitualmente mediante un by-pass o injerto vascular. Cuando esta derivación une arterias de un calibre superior a los 6 mm de diámetro, como es el caso de las derivaciones arteriales aorto-femorales o axilo-femorales, se utiliza material sintético para la construcción del injerto. Los materiales sintéticos que mejores propiedades aportan son el politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) y un tipo de poliéster –polietilentereftalato– denominado cotidianamente Dacron.

A partir de los estudios de Wesolowsky y la Universidad de Baylor (1), estos injertos protésicos se empezaron a implantar en 1951 y hasta nuestros días han ido modificándose en sus propiedades, pero no en su estructura química.

A pesar de sus excelentes propiedades de durabilidad, integración y porosidad, por inertes que sean estos materiales, generan una reacción compleja y predecible por parte del huésped que en algunos casos –afortunadamente muy inusuales- pueden conducir a su desestructuración y rechazo inmunológico (2).

## Respuesta fisiológica injerto vascular - tejido huésped

La respuesta habitual del huésped al implante de una prótesis vascular es un fenómeno de una notable complejidad, con amplia participación de sustancias (TABLA 1) en la que intervienen agentes vasoactivos (óxido nítrico, endotelina, prostaciclina, tromboxano, etc) proteasas plasmáticas (activador del plasminógeno tisular, proteínas del complemento, etc) leucotrienos, metaloproteasas, interleukinas (IL1, TNF) y factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF, EGF, VEGF) (3). Sistematizar las rutas de biosíntesis y acción de estas moléculas excede a nuestros objetivos en este trabajo, por lo que resumidamente nos centraremos en sus efectos biológicos.

La etapa inicial se caracteriza por una inflamación aguda reactiva a la lesión del tejido conjuntivo que ocasiona el acto quirúrgico y el propio material implantado. Este implante se acompaña de una hemorragia capilar difusa que facilita la adsorción de proteínas en la superficie de la prótesis (efecto Vroman). Se constituye así una matriz extracelular proteica de carácter provisional. En el transcurso de las primeras semanas se organiza un tejido conjuntivo bien vascularizado y una reacción de cuerpo extraño. La angiogénesis que infiltra este tejido se extiende a través de la porosidad del injerto vascular y permite la endotelización parcial en algunas zonas del mismo, aunque esto es más bien objeto de otra estirpe celular indiferenciada, células endoteliales progenitoras circulantes (3, 4).

Las superficies rugosas que presentan las prótesis vasculares condicionan una reacción de cuerpo extraño con abundantes macrófagos y células gigantes. Esta reacción suele perdurar en la interfase prótesis-tejido huésped durante toda la vida del injerto, aunque no queda dilucidado si residen en un estado quiescente o son activos metabólicamente y liberan enzimas lisosómicas que puedan afectar a su estructura. Habitualmente, la integración del injerto se completa con la organización de una cápsula de tejido fibroso que rodea a su vez tanto a la prótesis como a la reacción de cuerpo extraño (5).

Desde el punto de vista quirúrgico, en casos de reintervención donde se implantó un injerto vascular protésico, se reconoce bien su integración por la firmeza con que queda unido

al tejido circundante. Se trata de un verdadero bloque en capsulado, inseparable y de difícil disección quirúrgica. Por el contrario, en casos de infección protésica no hay asimilación por el tejido huésped, quedando la prótesis inmersa en una colección serosa o seropurulenta

Agentes	Ejemplos
Agentes vasoactivos	Histamina, serotonina, adenosina, óxido nítrico, prostaciclina, endotelina, tromboxano <sup>A2</sup>
Proteasas plasmáticas	Sistema del Complemento, activador del plasminógeno tisular, productos de la degradación de la fibrina (PDF)
Leucotrienos	LTB <sup>4</sup>
Metaloproteasas	Colagenasa, elastasa
Radicales libres	H <sup>2</sup> O <sup>2</sup> , anión superóxido
Citoquinas	IL <sup>1</sup> , TNF
Fact. de crecimiento	Platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF- $\alpha$ or TGF- $\beta$ ), epithelial growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)

Tabla 1. Mediadores inflamatorios que intervienen en el implante de un injerto vascular. Modificado de Anderson JM, 2008 (3).

con la posibilidad de dehiscencia en la sutura o rotura del material. Esta situación clínica ocurre solo en un 2% aproximadamente de los implantes (6), pero reviste una morbimortalidad muy alta, pues habitualmente requiere del explante del injerto y nuevo intento de revascularización, habida cuenta de que el lecho quirúrgico puede colonizar e infectar el nuevo injerto y debe por ello obviarse en virtud de una nueva zona de tunelización no siempre adecuada.

## Infección protésica vascular

Atendiendo al tiempo de aparición se pueden distinguir en primer lugar la infección protésica precoz, cuando se presenta en los primeros cuatro meses. Está relacionada con la contaminación de la herida quirúrgica y asociada fundamentalmente con *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter spp*, pudiendo presentarse con frecuencia como sepsis grave con hemocultivos positivos (7).

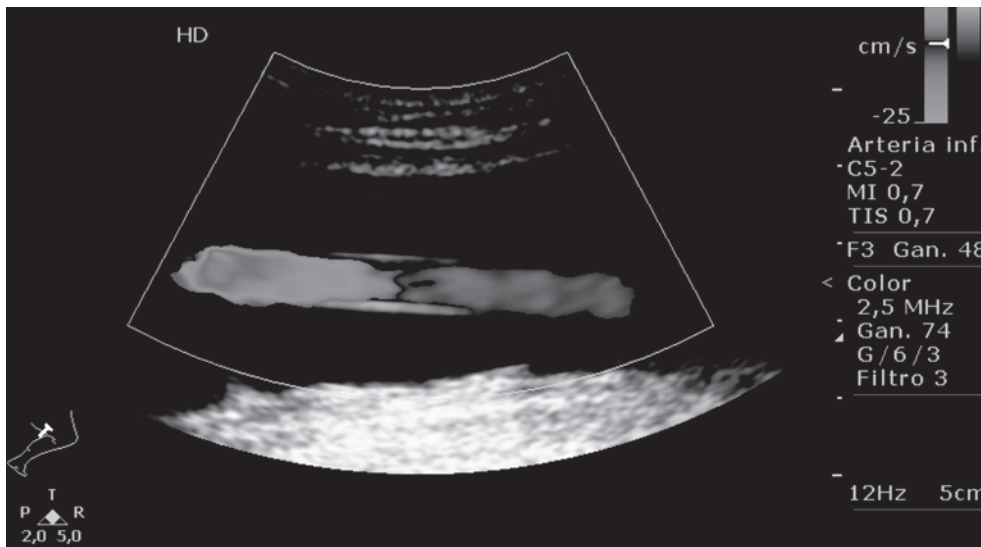


Fig 1. Imagen con ecografía doppler color de prótesis vascular permeable, no integrada, rodeada de una gran masa líquida hipocogénica.

En el otro caso, caso de la infección protésica tardía, más allá del cuarto mes del implante, el diagnóstico se complica. A menudo, desde el punto de vista clínico se presenta como un cuadro pauci-sintomático, aunque depende de la localización del injerto. Se asocia con microorganismos poco virulentos como, como el *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans* y bacterias del grupo HACEK, que pueden cursar de forma asintomática ó con síntomas inespecíficos.

Estas infecciones sólo en el 50% de casos muestran localmente hemorragias, formaciones pseudoaneurismáticas por rotura del injerto o presencia de fistulas a órganos vecinos (7).

El diagnóstico de imagen con TC, RMN o ecografía puede demostrar con sencillez la existencia de una colección y falta de integración del injerto, como dato relevante (Fig. 1).

Estas pruebas aportan diagnósticos con una sensibilidad y especificidad superiores al 85%. Es posible que exista formación de gas periprotésico en pequeñas cantidades, lo cual es patognomónico de infección protésica por encima de los tres meses, cuando los cambios postquirúrgicos ya no pueden explicar ese hallazgo. Sin embargo, una colección periprotésica exenta de gas debe intentar aspirarse con aguja fina guiada con TAC o ecografía para cultivo microbiológico. El rendimiento diagnóstico de estos cultivos puede ser bajo, ya que las infecciones

protésicas tardías son frecuentemente ocasionadas por microorganismos de crecimiento lento (biofilms de *S. aureus* y *S. epidermidis*) (8, 9) que impiden su detección salvo que se apliquen técnicas de ultrasonidos en la metodología de cultivo (sonicación) (10), no siempre disponibles en los centros.

En este sentido, sabemos que la prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares se cifra en torno a un 0,8 % de las derivaciones (6).

## Biofilms bacterianos

Tras la colonización de la prótesis vascular se produce la adherencia de dichos microorganismos a la superficie de estos cuerpos extraños, segregando gran cantidad de sustancias ricas en polisacáridos. Estos junto con las proteínas del huésped, llegan a formar una estructura compacta que

constituye un microsistema específico a través del cual circulan los nutrientes y sustancias de desecho (biopelícula o biofilm) (9).

Las biopelículas explican la falta de repuesta de estas infecciones debido a que protegen a las bacterias cubiertas por la matriz de polisacáridos de agresiones externas como la inmunidad del huésped, adquieren tolerancia a los antibióticos y provocan la necesidad de retirar estos cuerpos extraños para lograr su curación. La gammagrafía con leucocitos marcados aporta un alto rendimiento diagnóstico en la infección protésica tardía. En nuestro hospital de referencia se utiliza actualmente el radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Technetium- $^{99m}$  hexamethylpropylene amine oxime), por su alta sensibilidad (93%) y especificidad (91%) en la infección de prótesis vascular (11).

A pesar del potencial diagnóstico que suman las distintas técnicas de imagen y los resultados microbiológicos, podemos encontrarnos con casos donde es razonable descartar un proceso infeccioso, como el que comentamos a continuación: se trata de una paciente de 82 años, nacionalidad inglesa, fumadora activa e hipertensa; portadora de un aneurisma torácico descartado para cirugía abierta e imposible de tratar de forma endovascular por una acusada oclusión arterial aortobi-ílfaca, que la llevó 6 años atrás a la realización de un by-pass axilounifemoral izquierdo, con material sintético Dacron, por isquemia crónica invalidante. Consulta en nuestro Hospital por enorme masa líquida coleccionada lentamente durante 6 años (Fig. 2) a lo largo de todo el trayecto, aceptando así la exéresis y recambio quirúrgico protésico.



Fig 2. Enorme colección periprotésica de 6 años evolución.

La RMN y TAC son demostrativos de dilatación de la prótesis y colección periprotésica (Fig. 3). Leucocitos marcados con el radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, que no revelan datos concluyentes (Fig. 4) y cultivos microbianos negativos.

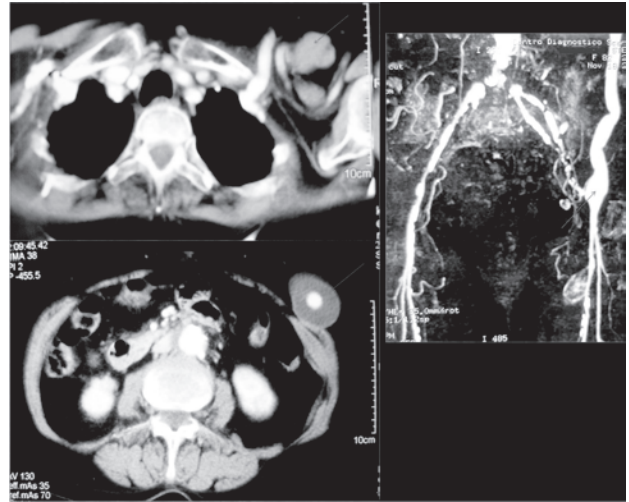


Fig 3. Colección en la anastomosis superior y cuerpo del injerto en TAC (izquierda). Dilatación de la prótesis en parte de su trayecto y anastomosis inferior en angioRMN (derecha).

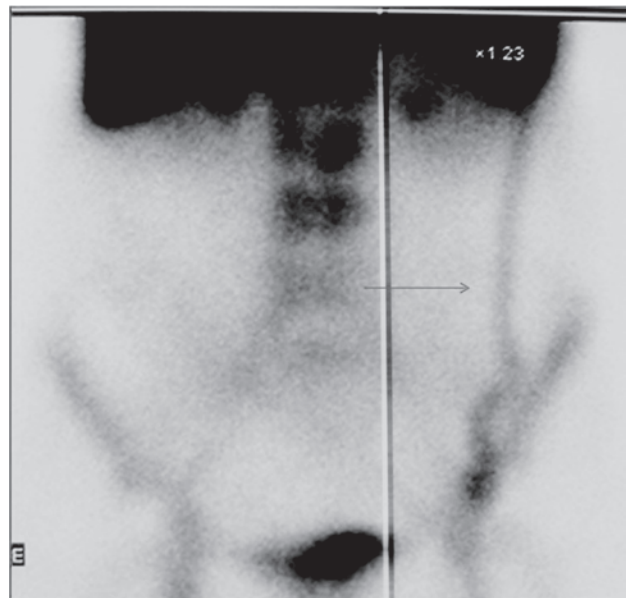


Fig 4. Leucocitos marcados con el radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, con resultado inespecífico y no compatibles con actividad séptica.

Se procedió a la resección total del injerto e implante de nuevo by-pass áxilo-unifemoral cruzado (desde la arteria axilar derecha hasta la femoral izquierda) con un material sintético diferente, PTFEe. Hallazgos intraoperatorios no sugestivos de sepsis. Cultivos de líquido seroso y del propio injerto, negativos. Postoperatorio sin incidencias.

Los polímeros que constituyen los biomateriales utilizados en injertos vasculares son considerados inertes a largo plazo, sin embargo hay complicaciones en las que podemos encontrar colecciones periprotésicas que no pueden atribuirse a una etiología infecciosa silente. En modelos animales está descrita la respuesta inmune humoral hacia el poliéster en forma de anticuerpos IgG, así como la presencia de anticuerpos anticolágeno o antigelatina en los casos de prótesis impregnadas (12, 13). También está descrita la dilatación del Dacron en prótesis explantadas de humanos, por desestructuración o ruptura del tejido (14-16). Esta desestructuración también puede comportar la aparición de colecciones estériles e indistinguibles de una infección silente con cultivos negativos. Reconocer un rechazo inmune a un tipo de prótesis es relevante para el tratamiento quirúrgico consecutivo, ya que debe implantarse un material diferente, por el peligro de una potenciación de la respuesta inmune en un material bioincompatible y fracaso precoz del injerto con el riesgo vital asociado.

En resumen, la prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares es muy baja, pero se trata de situaciones donde resulta difícil determinar si el origen reside en una infección por gérmenes de crecimiento lento, o que realmente se deban a un rechazo inmune humoral tardío al material protésico o a su impregnación o a la desestructuración del propio material sin relación con ambas posibilidades. Para esclarecer estas dudas diagnósticas son necesarios métodos dirigidos a la detección de la flora microbiana de crecimiento lento y en biofilms. También es necesario poner en marcha mecanismos de análisis rutinario en laboratorio de inmunoglobulinas frente a los materiales sintéticos que utilizamos, para describir en principio cuál sería la respuesta inmune normal de biocompatibilidad o incompatibilidad frente al implante de prótesis vasculares.

## Referencias

1. Samaniego A, E. Historia de la Angiología y Cirugía Vascular. En: Tratado de las Enfermedades Vasculares, vol I. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Barcelona: Viguera; 2006; 1-20
2. Zippel R, Wilhelm L, Marusch F, Koch A, Urban G, Schlosser M. Antigenicity of Polyester (Dacron) Vascular Prostheses in an Animal Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 202-7.
3. Anderson, James M., Biocompatibility and Bioresponse to Biomaterials, in Principles of Regenerative Medicine, A. Atala, R. Lanza, J.A. Thomson, R.M. Nerem, Eds., Elsevier/Academic Press, 2008, pp. 704-723.
4. Xu Q. Progenitor cells in vascular repair. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(5): 534-9.
5. Hagerty RD, Salzmann DL, Kleinert LB, Williams SK. Cellular proliferation and macrophage populations associated with implanted expanded polytetrafluoroethylene and polyethyleneterephthalate. *J Biomed Mater Res* 2000; 15: 49(4): 489-97
6. Caeiro Quinteiro, S; Segura Iglesias, R.J.; Cachaldora del Río, J.A. Infección protésica. Diagnóstico. En: Tratado de las Enfermedades Vasculares, vol I. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular ed, Barcelona 2006; 933-941
7. Gómez-Medialdea R, Azcona-Fabón J, Rodríguez-Morata A, Gallegos-Vidal M, Reyes-Ortega JP, Lara-Villoslada MJ et al. Infección de prótesis y endoprótesis del sector aortoiliaco: fístula aortoentérica. En Urgencias Vasculares. Barcelona: Glosa; 2009; 137-186.
8. Bellón JM, G-Honduvilla N, Jurado F, G-Carranza A, Buján J. In vitro interaction of bacteria with polypropylene/ePTFE prostheses. *Biomaterials* 2001; 22: 2021-24.
9. Almirante B, Fernández Guerrero ML, de Alarcón A, Fortín J, Linares P. Infecciones de las prótesis vasculares. En: Aguado JM, Fortún J, eds. Protocolos clínicos en enfermedades infecciosas. Madrid: Adalia; 2007; 219-21.
10. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. Procedimientos en Microbiología Clínica 2004. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editores Emilia Cercenado y Rafael Cantón.
11. Gardeta E, Addasa R, Monteilb J, Le Guyadera A. Comparison of detection of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylene amine oxime labelled leukocyte scintigraphy for an aortic graft infection. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010; 10: 142-143.
12. Schlosser M, Zippel R, Hoene A, Urban G, Ueberrueck T, Marusch F et al. Antibody response to collagen after functional implantation of different polyester vascular prostheses in pigs. *J Biomed Mater Res A*. 2005 Mar 1; 72(3): 317-25.
13. Schlosser M, Wilhelm L, Urban G, Ziegler B, Ziegler M, Zippel R. Immunogenicity of polymeric implants: long-term antibody response against polyester (Dacron) following the implantation of vascular prostheses into LEW.1A rats. *J Biomed Mater Res* 2002; 5: 61(3): 450-7.
14. Shingu Y, Aoki H, Ebuoka N, Eya K, Takigami K, Oba J. Late rupture of knitted Dacron graft. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11(5): 343-5.
15. Chakfe N, Dieval F, Wang L, Thaveau F,

Rinckenbach S, Edah-Tally S, et al. In vitro approach to the dilative behavior of knitted vascular prosthetic grafts. *Ann Vasc Surg* 2008; 22(3): 402-11.

16. Dieval F, Chakfé N, Wang L, Riepe G, Thaveau F, Heintz C et al. Mechanisms of rupture of knitted polyester vascular prostheses: an in vitro analysis of virgin prostheses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(4):429-36.