



Nuevos materiales y complicaciones de las prótesis en humanos: situación en España

Autores:

María Vallet

Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre, CIBER-BBN. Fundación Ramón Areces. Madrid.

Arístides de Alarcón

Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares. Servicio de E. Infecciosas. H. Universitario. Virgen del Rocío. Sevilla.

Enrique Gómez Barrena

Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid.

Josep A. Planell

Universitat Oberta de Catalunya.

Jacobo Silva

Departamento de Cirugía Cardiaca. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Emilio Bouza

Catedrático Emérito, Departamento de Medicina. Universidad Complutense Consejo Científico. Fundación Ramón Areces. Madrid. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

RESUMEN:

Las prótesis o dispositivos médicos implantables (DMI) son piezas fabricadas con materiales naturales o artificiales destinadas a sustituir una estructura corporal y por tanto deben ser bien toleradas por los tejidos vivos. Los tipos de DMI existentes y utilizables en el momento actual son muy variados y capaces de sustituir casi cualquier órgano humano. Un elevado pero impreciso porcentaje de españoles son portadores de uno o más DMI a los que con frecuencia le deben su calidad de vida o su supervivencia. Los DMI están construidos con tipos distintos de materiales que con frecuencia se combinan en una misma prótesis. Dichos materiales deben combinar su inocuidad para los tejidos humanos y una gran resistencia al desgaste. Su duración depende de muchos factores tanto del huésped como del tipo de prótesis, pero la gran mayoría duran más de 10-15 años o permanecen en funcionamiento incluso durante toda la vida del paciente. Los DMI más frecuentemente implantados se ponen en el corazón o grandes vasos, en las articulaciones, en las arcadas dentales o en la mama y sus complicaciones más frecuentes se clasifican en no infecciosas, particularmente el aflojamiento o intolerancia, e infecciosas. Las complicaciones, cuando ocurren, suponen un significativo aumento de la morbilidad, su reparación o sustitución multiplica el coste sanitario y, en ocasiones, pueden causar la muerte del enfermo. La lucha frente a las complicaciones de los DMI se centra en la actualidad en el diseño de los mismos con nuevos materiales, más resistentes al desgaste y a la infección y en la utilización de sustancias antimicrobianas que se liberan desde dichos materiales. Su producción requiere equipos multidisciplinares técnicos, pero también una disposición por parte de la industria y de las autoridades sanitarias que no se dan frecuentemente en nuestra nación ni en la mayoría de las naciones europeas. La producción científica sobre prótesis y DMI en España se estima por debajo del 2% de la mundial y verosímilmente por debajo de lo que corresponde a nuestro nivel de desarrollo socioeconómico. El futuro de los DMI pasa, entre otros factores, por examinar el potencial papel de la Inteligencia Artificial en su diseño, del conocimiento de la regeneración tisular, de una mayor eficiencia en prevenir mejor las infecciones y de llevar más allá de los antimicrobianos los tratamientos alternativos como es el caso de la fagoterapia.

Por estas y otras razones, la Fundación Ramón Areces convocó a una serie de expertos en distintas materias relacionadas con las prótesis y DMI que respondieron y discutieron una serie de preguntas formuladas previamente por el Consejo Científico. Las líneas que siguen son el testimonio escrito de esas preguntas y de las respuestas frente a las mismas.

Palabras clave para el índice: Prótesis, Dispositivos Médicos Implantables, artroplastias, dispositivos endovasculares, infección, aflojamiento, endocarditis, materiales, biomateriales, coste, producción científica, diseño, gasto sanitario.

TITLE: New materials and complications of prostheses in humans: situation in Spain

SUMMARY:

Prostheses or implantable medical devices (IMDs) are parts made of natural or artificial materials intended to replace a body structure and therefore must be well tolerated by living tissues. The types of IMDs currently available and usable are very varied and capable of replacing almost any human organ. A high but imprecise percentage of Spaniards are carriers of one or more IMDs to which they often owe their quality of life or survival. IMDs are constructed with different types of materials that are often combined in the same prosthesis. These materials must combine harmlessness to human tissues with high wear resistance. Their durability depends on many factors both on the host and the type of prosthesis, but the vast majority last for more than 10-15 years or remain in function for the lifetime of the patient. The most frequently implanted IMDs are placed in the heart or great vessels, joints, dental arches or breast and their most frequent complications are classified as non-infectious, particularly loosening or intolerance, and infectious. Complications, when they occur, lead to a significant increase in morbidity, their repair or replacement multiplies the health care cost and, on occasions, can cause the death of the patient. The fight against IMD complications is currently focused on the design of new materials that are more resistant to wear and infection and the use of antimicrobial substances that are released from these materials. Their production requires multidisciplinary technical teams, but also a willingness on the part of industry and health authorities that is not often found in Spain or in most

European nations. Scientific production on prostheses and DMI in Spain is estimated to be less than 2% of the world's, and probably below what corresponds to our level of socio-economic development. The future of DMIs involves, among other factors, examining the potential role of Artificial Intelligence in their design, knowledge of tissue regeneration, greater efficiency in preventing infections and taking alternative treatments beyond antimicrobials, such as phage therapy.

For these and other reasons, the Ramón Areces Foundation convened a series of experts in different fields related to prostheses and DMI who answered and discussed a series of questions previously formulated by the Scientific Council. The following lines are the written testimony of these questions and the answers to them.

Keywords for indexing: Prostheses, Implantable Medical Devices, arthroplasties, endovascular devices, infection, loosening, endocarditis, materials, biomaterials, cost, scientific production, design, health care expenditure.

INTRODUCCIÓN

Las prótesis o dispositivos médicos implantables (DMI) se fabrican con distintos materiales y una alta proporción de las personas mayores de 60 años tienen uno o más DMI que mejoran su calidad de vida o les permiten seguir viviendo.

La industria de los biomateriales incluye organizaciones y empresas que diseñan, fabrican y manufacturan materiales que se utilizan para hacer prótesis habiéndose producido importantes avances en el diseño de nuevos biomateriales. Al mismo tiempo, se han llevado a cabo mejorías de las técnicas quirúrgicas de implantación de los DMI y del manejo de sus complicaciones.

Pese a todo ello, la mayoría de la información científica disponible sobre DMI se concreta en tipos de prótesis muy específicas, como las articulares o cardíacas y la orientación de las publicaciones sobre las mismas se hace de forma muy orientada bien a la ciencia de los nuevos materiales o bien en el terreno de la práctica médica.

En lo que concierne a España, por otra parte, no se conocen bien algunos aspectos sobre el uso de algunas prótesis, la carga de trabajo que generan para el sistema y el gasto relacionado con su implantación y mantenimiento.

Por estos motivos, el Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces se ha formulado una serie de preguntas sobre la situación de las prótesis en España, convocando para responderlas a varios expertos de campos distintos que pudieran dar una visión lo más global posible sobre nuestra situación.

En la reunión celebrada en la Fundación en abril de 2024 se discutieron aspectos tales como los tipos de prótesis más frecuentes que se están utilizando en España en la actualidad, los materiales de que se componen, la investigación sobre futuros nuevos materiales, las complicaciones infecciosas y no infecciosas, el gasto para el sistema y la evolución de nuestra producción científica sobre este problema.

Las líneas que siguen recogen las preguntas y respuestas que se produjeron sobre la situación de las prótesis en humanos en España.

Pregunta. - ¿Qué entendemos por prótesis y bioprótesis? ¿Cuáles son las principales definiciones en este campo?

Según la Real Academia Española de la Lengua (RAE), prótesis es: *Pieza o aparato empleados para sustituir un órgano o un miembro del cuerpo.* Llamamos bioprótesis a *una pieza de tejido animal destinada a reparar o sustituir una parte del cuerpo humano*, como las válvulas cardíacas.

Todas las prótesis están construidas con materiales implantables en un organismo vivo y, en la actualidad, es posible sustituir casi todas las partes del mismo. La discapacidad física y la edad están estrechamente ligadas a la necesidad del uso de prótesis. Si durante los 10 primeros años de vida la necesidad de sustituir partes dañadas del cuerpo humano es muy escasa, cuando se alcanzan los 60 años el porcentaje puede alcanzar cotas muy elevadas.

Las prótesis, necesariamente tienen que ser compatibles biológicamente con el cuerpo humano. Se utilizan para reparar o reemplazar un tejido natural dañado, como por ejemplo huesos, válvulas cardíacas, dientes o piel, y en un futuro próximo, tejidos de órganos como hígado o riñones. El objetivo que se persigue al utilizar biomateriales es salvar a personas, mejorar su calidad de vida, reducir el sufrimiento y contribuir a llegar en mejores condiciones al final de la vida. La ciencia que se ocupa del diseño de prótesis y del estudio de los materiales que las componen es la Ingeniería Biomédica.

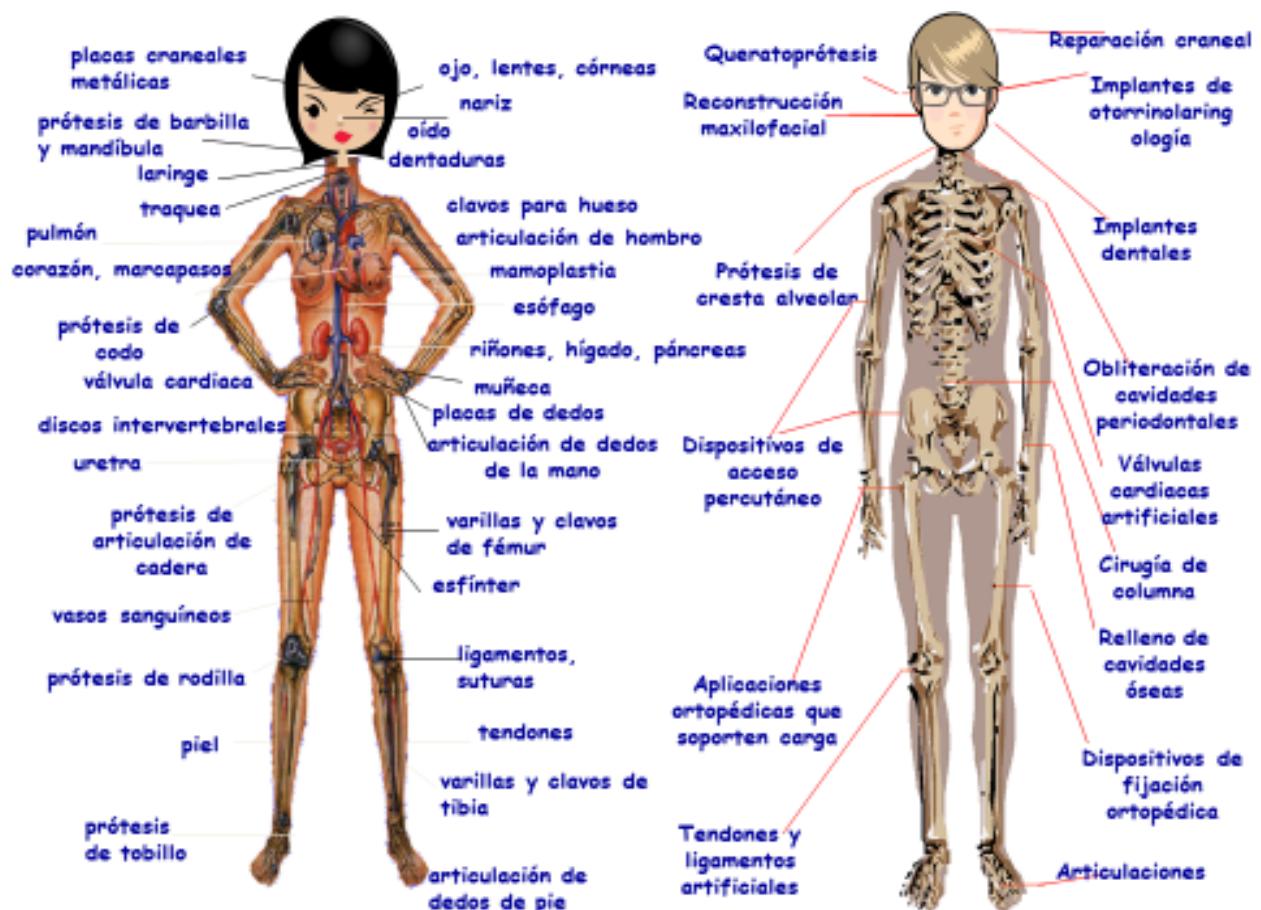
Las prótesis que se implantan pueden ser provisionales o definitivas, pero en cualquier caso tienen que cumplir una función específica sin ocasionar ningún daño al organismo. Las prótesis provisionales, como los catéteres vasculares, tienen exigencias constructivas que son diferentes a las de las definitivas, como por ejemplo las prótesis de cadera, que deben estar en perfecto estado indefinidamente.

En cualquier caso, las prótesis han de ser biocompatibles o biológicamente aceptables y deben mantener sus prestaciones durante los períodos requeridos, cortos en las provisionales y muy prolongados en el tiempo las definitivas.

Los mayores avances en el campo de los biomateriales se han producido en los países desarrollados como consecuencia de la necesidad de tratar clínicamente a un gran número de pacientes. El aumento de la expectativa de vida y la obligación de asegurar a los ciudadanos una alta calidad de vida han sido factores claves a la hora de diseñar y construir las prótesis.

La búsqueda de posibles soluciones a los problemas de tejidos hace que se produzca una gran demanda de materiales para sustituirlos o repararlos artificialmente. Por otra parte, la mejora de las técnicas quirúrgicas ha hecho crecer de forma acelerada la demanda de prótesis, implantes y sistemas y aparatos médicos que deben trabajar en contacto con los tejidos corporales [1-6]. En la Figura 1 se apuntan esquemáticamente algunas de las muy distintas prótesis de uso común.

Figura 1.- Esquema sobre prótesis de uso más común en la actualidad.



Pregunta: ¿Cuántos españoles viven con una o más prótesis? ¿Cuántas se implantan por año? ¿De qué tipo de prótesis hablamos? ¿Tenemos registros nacionales en España?

No es arriesgado decir que son millones los españoles que hoy día viven con uno o más dispositivos médicos implantables (DMI) y que del correcto funcionamiento de los mismos depende en gran parte su salud.

La distribución del uso de DMI varía significativamente entre los países debido a factores como la disponibilidad de atención médica, la infraestructura sanitaria y las diferencias en las tasas de enfermedades y afecciones médicas. Países con sistemas de salud más avanzados tienden a tener una mayor tasa de DMI [7].

Por dar tan solo algunas cifras, según datos de la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE), se realizan alrededor de 25,000 cirugías de aumento mamario en España cada año. Este número incluye tanto implantes mamarios cosméticos como reconstructivos.[8].

En cuanto a las prótesis articulares, se implantan cada año entre 30-35.000 en nuestro país y, a nivel europeo, se estima una tasa de incidencia entre 50 y 1.140 procedimientos de implantación de prótesis articulares por 100.000 habitantes/año [9].

En el área cardiovascular sabemos que se implantan anualmente más de 17.000 prótesis valvulares por cirugía cardiaca o por vía transfemoral [10, 11]. Y si atendemos a los dispositivos de electroestimulación cardiaca, en España se implantan 8.000 desfibriladores automáticos permanentes cada año y más de 40.000 marcapasos, lo que supone una tasa de implantes en este campo de cerca de 900 unidades/millón de habitantes/año [12, 13].

En España existen registros de implantes en casi todas las Comunidades Autónomas, pero se echan de menos los registros centralizados como existen en otros países, que permitirían extraer multitud de datos útiles en plazos de tiempo muy cortos, con poco esfuerzo y coste bajo. A modo de ejemplo, el registro español de prótesis mamarias (SREIM) lleva ya funcionando con normalidad varios años y en cuanto a las prótesis cardíacas, dispositivos de electroestimulación, dispositivos de asistencia circulatoria y respiratoria también contamos con registros nacionales [14].

En cambio, el registro nacional de prótesis articulares (RENAPRO) que arrancó en 2019, no tuvo igual éxito. Es preciso aclarar que estos registros son voluntarios, habitualmente complementados por los médicos que realizan los implantes, por lo que pueden diferir ligeramente de los datos que suministra cada fabricante o incluso los datos facilitados por los diversos departamentos de suministros de cada hospital perteneciente a un sistema de salud de una determinada CCAA.

A nivel internacional, se calcula que entre un 8 y un 10% de la población americana y entre un 5 y 6% de los habitantes de países industrializados tiene uno o más DMI para mejorar la función corporal o por razones estéticas. En el caso de implantes cardíacos, se estima que al menos 400.000 americanos reciben un implante de electroestimulación cardíaco (CIED) cada año [15-17].

Las prótesis de uso más común en nuestro medio son las cardíacas valvulares y las prótesis vasculares, los dispositivos de electroestimulación cardíaca, las prótesis osteo-articulares, mamarias, genito-urinarias, dentales, oculares, auditivas, nasales y también las prótesis para las vías aéreas y las vías digestivas (fundamentalmente esófago) (Tabla 1).

Tabla 1.- Resumen de las prótesis de implantación quirúrgica contempladas por el sistema nacional de salud. Referencia [18]

IMPLANTES CARDIACOS
CA 0 IMPLANTES PARA CARDIOESTIMULACIÓN.
Incluyen: Marcapasos monocamerales con/sin monitorización remota CA 0 0 1 Marcapasos monocameral SSIR (con respuesta en frecuencia), marcapasos bicamerales con o sin monitorización remota, marcapasos con terapia de resincronización cardiaca (con respuesta en frecuencia), desfibriladores automáticos implantables (DAI) (mono o bicamerales), desfibrilador subcutáneo y electrodos para cardioestimulación.
CA 1 IMPLANTES CARDIOLÓGICOS
Incluyen: Válvulas mecánicas o biológicas de implantación directa o autoexpandibles, válvulas aórticas transcatéter (TAVI), anillos para valvuloplastias, conductos valvulados o no, sustitutos del pericardio sintéticos o biológicos (xenólogos), dispositivos oclusores cardiacos y vasculares, sistemas para cierre de comunicaciones anómalas , dispositivos de asistencia ventricular,
IMPLANTES DIGESTIVOS
Incluyen: Stents esofágicos (valvulados o no), duodenales, colorectales, bilio-pancráoticos, recto anales, esfínteres anales artificiales y shunts portosistémicos percutáneos (TIPS), bandas gástricas ajustables,...

IMPLANTES GENITOURINARIOS

Incluyen: Endoprótesis ureterales (mono o doble J), endoprótesis prostáticas, prótesis anti-incontinencia, prótesis peneanas para disfunción eréctil, testiculares, implantes para prolapsos de órganos pélvicos, implantes de obstrucción tubárica por vía histeroscópica, ...

IMPLANTES NEUROLÓGICOS

Incluyen: Sistemas de derivación y reservorios, neuroestimuladores de uno o más canales tanto cerebrales como medulares o de nervios periféricos, electrodos

IMPLANTES OFTALMOLÓGICOS

Incluyen: lentes intraoculares de cámara anterior y posterior, anillos de tensión capsular, dispositivos para cirugía de glaucoma, prótesis de enucleación y evisceración, implantes paepebrales, implantes de vías lacrimales,

IMPLANTES OTORRINOLARINGOLÓGICOS

Incluyen: prótesis de oído medio, tubos de drenaje transtimpánicos, implantes auditivos, prótesis fonatorias, prótesis laríngeas, ...

DISPOSITIVOS IMPLANTABLES PARA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Incluyen: bombas de infusión implantables, reservorios subcutáneos, catéteres implantables,....

IMPLANTES DEL APARATO RESPIRATORIO

Incluyen: Prótesis traqueales y bronquiales, válvulas endobronquiales, dispositivos para reducción de volumen pulmonar, ...

IMPLANTES REPARADORES

Incluyen: Prótesis mamarias, prótesis de silicona a medida, para defectos torácicos secundarios a malformaciones congénitas, traumatismos o enfermedades, que no pueden ser reparados con tejido autólogo, prótesis con superficie de poliuretano, expansores cutáneos, implantes para cirugía craneo-facial, implantes dentales, nasales, pabellón auricular, prótesis de articulación temporo-mandibular, prótesis para reconstrucción de cavidades mastoideas, plastias craneales, mallas de contención de eventraciones y hernias, ...

IMPLANTES OSTEOARTICULARES

Incluyen: Prótesis de cadera, de rodilla, de hombro, de codo, de muñeca, de mano, de otras articulaciones, espaciadores, prótesis de cuerpo vertebral, intervertebrales, fijadores, clavos intramedulares,....

IMPLANTES VASCULARES

Incluyen: Sustitutos vasculares, stents coronarios, filtros de vena cava,..

IMPLANTES CARDIACOS DIAGNÓSTICOS

Incluyen: Holters implantables con/sin monitorización remota, para la evaluación de pacientes con trastornos del ritmo cardiaco,

Un ejemplo de prótesis de uso muy común son los implantes dentales que se han convertido en una opción de tratamiento cada vez más popular para sustituir los dientes perdidos. Entre 1999 a 2016 en los EE. UU ha habido un gran aumento en la prevalencia de implantes dentales, del 0,7% en 1999 a 2000 al 5,7% en 2015 a 2016. El mayor aumento absoluto de la prevalencia (12,9%) se produjo entre las personas de 65 a 74 años, mientras que el mayor aumento relativo fue de ~1.000% entre las personas de 55 a 64 años. Hubo un aumento medio ajustado por covariables en la prevalencia de implantes dentales del 14% anual.

La prevalencia de implantes dentales proyectada hasta 2026 osciló entre el 5,7% en el escenario más conservador y el 23% en el menos conservador [19].

La Sociedad Italiana de Otorrinolaringología, por ejemplo, ha revisado recientemente la discutida situación de los implantes cocleares, sus indicaciones y limitaciones[20-22].

Además, hay que considerar material protésico a los biosensores implantables para detectar la presencia de sustancias específicas, o para monitorizar la actividad cerebral y a los sistemas para la liberación de fármacos en puntos específicos del organismo, también a los stents vasculares recubiertos de fármacos o las nanopartículas para el tratamiento de diferentes enfermedades, en especial el cáncer [23] [24, 25].

Pregunta. - ¿Qué clases de biomateriales se emplean para construir prótesis?

Los grandes avances en medicina y cirugía producidos a partir de la segunda mitad del siglo pasado han llevado asociados el desarrollo de dispositivos clínicos cada vez más complejos, y en particular al desarrollo de prótesis implantables en el interior del cuerpo humano.

Las principales aplicaciones de los biomateriales son múltiples y ya han sido mencionadas [26] [24] [25] (Tabla 1) y la investigación en el ámbito de los biomateriales ha crecido enormemente en los últimos cincuenta años. Sin embargo, en el ámbito de las prótesis implantables el rango de biomateriales utilizado mantiene un gran parecido con los que se empezaron a utilizar en el siglo pasado. Dos razones para ello tienen que ver con la necesidad de que los implantes clínicos cumplan con todos los requisitos de seguridad y eficiencia que exigen las agencias de regulación y acreditación y por otro lado que desde el punto de vista económico y de producción, el nuevo biomaterial, después de superar todas las pruebas exigidas por los reguladores, acabe siendo más competitivo que el material actual existente en el mercado [27] [28]. De forma general, estos biomateriales de la primera generación y que están bien descritos por las agencias reguladoras cumplen características tales como haber superado las pruebas de biocompatibilidad, ser esterilizables, ser estables a largo plazo (resistencia a la corrosión, a la degradación, al desgaste, etc., y también que se puedan manufacturar con técnicas comunes (mecanizar, extruir, moldear, inyectar, etc.).

Los tipos de biomateriales utilizados en la manufactura de prótesis incluyen los cuatro grandes grupos de materiales: metales, polímeros, cerámicas y materiales compuestos [24, 26, 29, 30].

Los metales se utilizan fundamentalmente en prótesis articulares, placas y tornillos para fijaciones en traumatología, grapas, implantes dentales, etc. Los tipos de metales más utilizados en prótesis son: los aceros inoxidables, siempre austeníticos, puesto que permiten el trabajo en frío y/o el forjado, se utilizan en placas y tornillería para traumatología, fijaciones vertebrales y prótesis articulares; las aleaciones cobalto-cromo (Co-Cr) que pueden usarse coladas (fundidas y recocidas) o forjadas, tienen alta rigidez y resistencia

mecánica y se usan fundamentalmente en prótesis articulares y prótesis dentales; el titanio (Ti) puro grado 4 que se utiliza en implantes dentales y sus aleaciones (sobre todo la Ti-6Al-4V que contiene un 6% de aluminio y un 4% de vanadio) que se utiliza en prótesis articulares.

Los polímeros tienen un campo de aplicaciones muy amplio debido a su diversidad y propiedades. Cabe diferenciar entre polímeros sintéticos y polímeros naturales. Entre los polímeros sintéticos más utilizados cabe destacar: el polietileno (PE) de alta densidad con buena resistencia al desgaste y bioestable utilizado en prótesis articulares; el polimetilmetacrilato (PMMA), material rígido, duro, hidrofóbico, bioinerte y transparente utilizado como cemento óseo, también en lentes de contacto e intraoculares y dentaduras; el polipropileno (PP) con alta rigidez, resistencia mecánica y bioestable que se utiliza en suturas no biodegradables y estructuras para válvulas cardíacas; el polietileterketona (PEEK) que posee buenas propiedades mecánicas, es bioinerte y se utiliza en implantes ortopédicos e implantes espiniales; el polietilenteraftalato (PET) (Dacron) que posee buenas propiedades mecánicas y se utiliza en implantes vasculares, reparación de hernias y reconstrucción de ligamentos; el poliuretano (PU) con propiedades elastoméricas se utiliza en tubos y catéteres, así como en aplicaciones de contacto con la sangre; el politetrafluoretileno (PTFE) es hidrofóbico y de baja resistencia, se utiliza en implantes vasculares, recubrimientos de catéteres y en válvulas cardíacas; las poliamidas (nylons) de alta resistencia mecánica se usan en membranas de hemodiálisis y suturas no reabsorbibles; el ácido poliglicólico (PGA) es biodegradable y se usa en sistemas para la liberación de fármacos y en suturas reabsorbibles y, finalmente, el ácido poliláctico (PLA) es biodegradable y se usa en sistemas para la liberación de fármacos.

Los polímeros naturales son fundamentalmente proteínas, polisacáridos y polinucleótidos y ofrecen la ventaja de parecerse a las sustancias biológicas del organismo y poder degradarse en el mismo. A su vez, tienen grandes desventajas ya que pueden producir reacciones inmunológicas, reacciones tóxicas e inflamatorias. Además, puede haber variabilidad entre un lote y otro. Entre los más utilizados, muchas veces en combinación con otros materiales, cabe citar el colágeno, la elastina, el alginato, el quitosano, el ácido hialurónico y la seda. Es necesario mencionar el uso que se ha venido haciendo de matrices extracelulares descelularizadas como andamios para la ingeniería de tejidos.

Las cerámicas y los vidrios son materiales rígidos y frágiles que encuentran diferentes aplicaciones en función de si son inertes o bioactivos. En el caso de las cerámicas inertes, los materiales más usados son los óxidos de aluminio (alúmina Al_2O_3) y de zirconio (zirconia ZrO_2) que se utilizan en prótesis articulares fundamentalmente de cadera (la esfera de la articulación, aunque en el caso de la alúmina el acetáculo puede ser también de este material), utilizándose la zirconia también en coronas de prótesis dentales. Tanto la alúmina como la zirconia se han utilizado como recubrimientos de substratos metálicos. Las cerámicas bioactivas corresponden a diferentes formulaciones de fosfatos de calcio, siendo el fosfato tricálcico (TCP) y la hidroxiapatita (HA) los más utilizados. Los fosfatos de calcio, químicamente próximos a la fase mineral del hueso, inducen actividad biológica cuando son implantados en un sustrato óseo y ayudan a regenerar este tejido o bien resultan anclados en el mismo. Son materiales de baja resistencia y frágiles. Se utilizan en forma de partículas porosas o gránulos para relleno y en recubrimientos de sustratos metálicos. Por su parte los vidrios bioactivos consisten en diferentes formulaciones con contenidos de óxido de silicio superiores al 40% y diferentes contenidos de iones fosfato, calcio y sodio entre otros posibles. Estos vidrios exhiben una gran capacidad para unirse químicamente al hueso. Su fragilidad y baja resistencia obliga también a utilizar estos materiales en forma de gránulos o partículas y encuentran aplicación en traumatología, en reparación de fracturas, en fusión espinal y en aplicaciones craneofaciales y maxilofaciales. Tanto los fosfatos de calcio como los vidrios bioactivos se utilizan también como refuerzo y fase bioactiva en materiales compuestos.

Los materiales compuestos buscan combinar dos o más materiales con el objetivo de que su interacción dé lugar a propiedades resultantes que mejoren a las de los constituyentes individuales. El ámbito de aplicaciones es muy amplio, puesto que las diferentes combinaciones permiten optimizar parámetros importantes tales como propiedades mecánicas, bioestabilidad, biodegradación, bioactividad, hidrofobicidad, etc. Para aplicaciones traumatológicas y de fijación vertebral se pueden considerar combinaciones bioinertes de fibras de carbono en matrices de diferentes polímeros que pueden incluir resinas epoxy, PMMA o PP entre otras, así como combinaciones biodegradables a base de gránulos de HA o de fibras de PGA o PLA en matrices de PLA o incluso PGA. En el caso de cementos óseos se ha

reforzado una matriz de PMMA con gránulos de HA o de vidrio bioactivo. Se han combinado el PEEK con fibras de carbono para la manufactura de vástagos de prótesis de cadera. Para el relleno y regeneración ósea se han combinado PLA o PGA con gránulos de HA. Las mezclas de polímeros naturales con polímeros sintéticos y/o cerámicas bioactivas se han utilizado también pero difícilmente se pueden calificar como materiales compuestos por la falta de interacción entre las fases constituyentes.

Pregunta. - - ¿Qué prótesis cardíacas se implantan en España en el momento presente? ¿De qué materiales están formadas? ¿Qué vida media tienen?

Las prótesis cardíacas que se implantan en la actualidad en nuestro país son o mecánicas o biológicas. Los métodos de implante son dos: por cirugía abierta o a través del cateterismo, lo que se conoce como procedimiento TAVI, acrónimo en inglés de Transcatheter Aortic Valve Implantation.

Según datos de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular en el año 2021 se implantaron en España 11.257 prótesis cardíacas por vía quirúrgica, el 70% eran compuestas por material biológico [10]. Por otra parte, según el registro de la Sociedad Española de Cardiología del año 2.022 se realizaron en España 6.672 procedimientos TAVI [11].

Respecto a los materiales, las prótesis mecánicas suelen estar compuestas por dos partes: el anillo de sutura, que suele estar fabricado con Dacron o Teflon, tejidos de poliéster muy resistentes; y la estructura de la prótesis en sí, que habitualmente está compuesta por grafito bombardeado con átomos de carbón a altas temperaturas. Además, están impregnadas en tungsteno para hacerlas radiopacas.

Las prótesis biológicas se clasifican en:

1. Xenoinjertos (fabricadas en material animal porcino o bovino): están diseñadas en dos partes: un anillo de sutura de Dacron y las valvas en sí, cosidas al anillo y compuestas por pericardio bovino o válvulas porcinas. Las prótesis TAVI y algunas quirúrgicas pueden tener una estructura metálica de aleación de cromo-cobalto o níquel-titanio (Nitinol) aparte del tejido biológico.

2. Homoinjertos: injertos procedentes de un donante cadáver y preservados en frío.

3. Autoinjertos. Compuestos por material biológico de propio paciente.

La vida media de una prótesis va a depender del tipo de prótesis y otros factores como la edad, la posición (aórtica, mitral, tricúspide, pulmonar), la patología asociada y el método estadístico con el que se evalúa su durabilidad.

Las prótesis biológicas tienen una durabilidad limitada, sufriendo un proceso degenerativo que se denomina fallo estructural primario. A los 10-15 años aproximadamente el 30% de los pacientes tiene que volver a operarse para sustituirlas. Este fallo es más rápido en las personas jóvenes, en válvulas en posición mitral y en pacientes con enfermedades en las que se altera el metabolismo del calcio, como la insuficiencia renal o el hiperparatiroidismo. El método estadístico empleado es importante a la hora de estimar la durabilidad de una prótesis. Para esta estimación se utilizan el método de Kaplan-Meir, el método actuarial y el actual. Los dos primeros se basan en un cálculo probabilístico por intervalos de tiempo y asumen que los pacientes vivirían de forma indefinida y son retirados del cálculo cuando sufren el evento a estudio, en este caso el fallo estructural de la prótesis. El posible error que se plantea con estos dos métodos es que muchos pacientes fallecen durante el estudio, y son retirados del análisis sin que se pueda estimar la durabilidad de la prótesis de forma exacta. Es lo que se conoce como riesgos competitivos del evento fallo estructural y del evento muerte.

Para solucionar este problema se utiliza el método actuarial con riesgos competitivos, que tiene en cuenta los dos eventos anteriormente mencionados y ofrece una estimación más real de la durabilidad de una prótesis.

Con todo esto, se estima en términos generales y dependiendo de la edad del paciente y otros factores, que una prótesis biológica en posición aórtica tiene una durabilidad media de 15-20 años y en posición mitral de 10-15 años.

Las prótesis mecánicas no sufren el proceso degenerativo y están diseñadas para durar toda la vida. Sin embargo, pueden requerir su recambio por infección(endocarditis) o por trombosis o fugas perivalvulares. Tienen el inconveniente que es necesario que los pacientes tomen anticoagulantes para evitar la formación de trombos.

Pregunta. - ¿Cuántos son en cantidad y tipo los marcapasos utilizados hoy en España?

Hay tres tipos de marcapasos que se implantan: marcapasos convencionales (un generador que se conecta a unos cables colocados en el corazón), marcapasos sin cables (implantados directamente en el corazón) y los resincronizadores/ desfibriladores que mejoran la contracción del corazón y dan una descarga interna si hay un episodio de arritmia grave.

Según datos del Registro de la Sociedad Española de Cardiología del año 2022, se implantaron 41.082 marcapasos convencionales (866/millón de habitantes) en nuestro país. A esto hay que añadir 4.604(34/millón de habitantes) dispositivos de resincronización y 813 marcapasos sin cables [13].

Pregunta. - ¿Cuáles son las principales complicaciones no infecciosas de las prótesis?

Las complicaciones de las prótesis en general, se catalogan como infecciosas y no infecciosas (asépticas). En este apartado nos referiremos a las no infecciosas.

En el caso de las prótesis de uso en el aparato locomotor, es intensísimo el trabajo a desarrollar durante la vida del paciente. Se ha estimado en 1 millón de ciclos al año la carga soportada por las principales prótesis del miembro inferior (cadera, rodilla) en un paciente de 70 años, y hasta 5 millones de ciclos al año en un paciente activo y deportista de 40-50 años. Esto puede llevar al implante a soportar de 10 a 50 millones de ciclos de carga de entre 500 y 1.000 Newtons para un paciente de 70 kg de peso, y esto en 10 años de supervivencia del implante. Los problemas mecánicos de fatiga que enfrentan las prótesis articulares que reciben carga son, por tanto, ingentes.

Piénsese que un sistema de limpiaparabrisas en automoción se valida con controles de calidad industrial para 100.000 ciclos de funcionamiento, y aquí hablamos de millones de ciclos. Junto con la agresividad del medio interno (altamente oxidante, en medio acuoso), y expuestas al traumatismo e impacto, a las lesiones y atrofia de partes blandas periarticulares (ligamentos, cápsula, musculatura), a la inflamación de la articulación que también deteriora el hueso en torno al implante, las prótesis articulares fijadas a los extremos óseos articulares podemos decir que se encuentran en un medio hostil, que va a deteriorar progresivamente su funcionamiento.

Existen diferentes fuentes para definir las complicaciones asociadas a las prótesis articulares y, como base, nos referiremos a los registros de artroplastias y a las series de pacientes de grandes hospitales. Se han identificado diferentes causas de recambio de la prótesis debido a complicaciones a corto o a largo plazo, y también se observan diferencias entre las principales prótesis articulares del miembro inferior, como es la cadera y la rodilla. Por el interés y frecuencia actual de la prótesis de rodilla, 3 veces más implantada actualmente que la de cadera, nos centraremos en las complicaciones no infecciosas de estas prótesis.

Las causas no infecciosas suponen entre el 60 y el 70% de las reintervenciones por complicación de las prótesis de rodilla en diferentes registros (Swedish Arthroplasty Registry; National Joint Registry of England, Wales, and Northern Ireland; Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry)[31-33]. En ellas predomina el aflojamiento aséptico, seguido de la inestabilidad, los problemas del aparato extensor y la rótula. Tras la infección y el aflojamiento aséptico, otras causas pueden combinarse en las complicaciones mecánicas [34]. El aflojamiento aséptico se asocia al particulado proveniente del deterioro de los materiales y la reacción inflamatoria derivada. Por ello, la evolución temporal que se observa tras las mejoras en materiales y diseños lleva a una disminución en el aflojamiento aséptico como principal complicación no infecciosa, aunque sigue siendo destacable [35]. En cambio, están aumentando otras complicaciones a largo plazo como la inestabilidad y la fractura periprotésica, que se presenta en los pacientes de más edad y portadores de determinados tipos de implante. También la rigidez articular aumenta como complicación temprana en los pacientes más jóvenes y en las artroplastias por artrosis post-traumática [36].

La monitorización de las complicaciones a largo plazo de los implantes articulares es fundamental para poder corregirlas, impulsar mejoras e innovación, y obtener los mejores resultados durante, si fuera posible, toda la vida del paciente.

Pregunta. - ¿Qué representa en cifras la infección como complicación de las prótesis? ¿Depende de los materiales que componen la misma? ¿Qué consecuencias tiene?

Aunque las infecciones de los biomateriales tienen una incidencia en general baja (2-7% globalmente considerados), su importancia es capital. La infección de un dispositivo es siempre una complicación importante que compromete su posterior funcionamiento, y en ocasiones hasta la vida de la persona que ha recibido ese implante, que puede ser imprescindible para el normal funcionamiento de un órgano, como por ejemplo las prótesis cardíacas, en las que su infección (endocarditis infecciosa protésica) llega a superar el 30% de mortalidad [37]. Y si nos atenemos estrictamente a los costes, éstos literalmente se disparan cuando hay una infección. El coste de adquisición del implante de una prótesis articular, por ejemplo, ronda en los países europeos entre 6-7.000 € [38]; La infección de este implante va a multiplicar por 10 (50.000 €) el coste total del proceso[39], y lo mismo ocurre en las infecciones por dispositivos de electroestimulación, ya que no solo hay que reponer el dispositivo infectado, sino que las estancias hospitalarias derivadas de todo ello van a ser necesariamente prolongadas [40-45].

En la patogenia de la infección de un dispositivo biomédico el primer paso lo constituye la adherencia al mismo del microorganismo. Durante muchas décadas al hablar de las infecciones asociadas a prótesis se le concedía al biomaterial un papel secundario y pasivo, dándole mayor importancia al microorganismo y a los mecanismos defensivos del paciente. Sin embargo, hoy en día disponemos de numerosos datos que resaltan la importancia de la naturaleza del biomaterial, ya que en la adherencia también influye decisivamente la superficie y características del biomaterial. De hecho, la adhesión inicial va a depender de interacciones fisicoquímicas tales como las electrostáticas, las fuerzas de van der Waals o las interacciones hidrofóbicas [46] [47]. Estas interacciones también van a afectar a la adherencia de proteínas y otros componentes tisulares o séricos y la resultante de todo ello

puede conducir a un segundo paso, ya no reversible, que es la adherencia específica de microorganismos mediada por proteínas tanto del hospedador (fibronectina y otras adhesinas), como del huésped [46]. A partir de aquí, los microorganismos van a iniciar la fabricación a gran escala de un “biofilm” o limo que les va a proteger frente a los mecanismos de defensa del

hospedador, así como de otros agentes lesivos como los antimicrobianos, los cuales penetran mal en estas estructuras sufriendo muchas veces la inactivación mediante mecanismos enzimáticos. Hoy sabemos además que las colonias envueltas en estos biofilms se coordinan entre sí mediante una fascinante red de comunicación para trabajar de una manera conjunta, que ha venido a denominarse como *quorum sensing*, para controlar determinadas funciones que les van a facilitar su supervivencia, incluso mediante la selección de mutantes más resistentes [48]. Es innegable que la naturaleza del biomaterial va a influir en el desarrollo de estos biofilms en mayor o menor medida, dependiendo también de los microorganismos adheridos.

Pregunta - ¿Se ha estimado el coste de implantar prótesis en España?

El coste de la prótesis en sí misma varía según el tipo y la complejidad del dispositivo. Por ejemplo, las prótesis de cadera y rodilla pueden tener costes iniciales significativos, que pueden oscilar entre miles y decenas de miles de dólares, dependiendo de factores como el material, la marca y la tecnología utilizada.

Además del coste del dispositivo, se deben considerar los gastos asociados con la cirugía, que incluyen honorarios del personal sanitario, anestesia, hospitalización y rehabilitación postoperatoria. Estos costes pueden ser considerablemente elevados y deben tenerse en cuenta al evaluar el impacto económico de la implantación de prótesis.

Por otro lado, hay que considerar los costes a largo plazo asociados con el mantenimiento y posibles complicaciones de las prótesis. Esto puede incluir revisiones quirúrgicas, reemplazos de componentes y tratamiento de complicaciones como infecciones o aflojamientos de la prótesis.

Finalmente, hay un coste social resultante de períodos prolongados de incapacidad laboral, que pueden tener un impacto significativo en la productividad y los ingresos del paciente, así como en los costes asociados con la asistencia social y el seguro por incapacidad.

Para muchos pacientes, la implantación de una prótesis puede significar una mejora significativa en la movilidad y la función física, lo que les permite llevar una vida más activa y participar en actividades cotidianas que anteriormente les eran difíciles o imposibles.

Las prótesis bien diseñadas y correctamente implantadas pueden reducir o eliminar el dolor crónico asociado con condiciones como la artrosis, lo que mejora el bienestar general y la calidad de vida del paciente.

La restauración de la función física y la reducción del dolor pueden tener un impacto positivo en la salud mental y el bienestar emocional del paciente, mejorando su autoestima y su capacidad para enfrentar los desafíos de la vida diaria.

Los estudios que hemos encontrado sobre todos estos aspectos son, sin embargo, dispersos y parciales [49-55]. A modo de ejemplos podemos decir que nos movemos entre costes de 4000 a 6000 \$ aproximadamente en prótesis aorto-iliacas expandibles [56] a cifras de aproximadamente 10.000 a 30.000 libras esterlinas en prótesis de rodillas no complicadas [57] y de 18.000 a 20.000 € en la reconstrucción mamaria tras resecciones por cáncer en datos procedentes de España [58]. En la Tablas 2 ofrecemos a modo de orientación algunos costes de adquisición de prótesis.

En enfermos con sustituciones valvulares cardíacas se ha comparado el coste efectividad de hacer dicho reemplazamiento bien mediante TAVI o con implantación tras cirugía abierta en pacientes con estenosis aórtica severa con diferencias de coste entre los procedimientos de 11.000 a 18.000 \$ [59]. En el caso de la cirugía mitral los episodios en los que la válvula mitral natural puede ser reparada frente a aquellos en que debe ser sustituida suponen una diferencia de costes de entre 34.000 y 55.000 € a favor del procedimiento conservador en cada episodio [60].

Tabla 2.- Algunas estimaciones de coste de adquisición e implantación de diversas prótesis en distintos países

Tipo de prótesis	Coste de adquisición	Coste de implantación	Referencias
Cadera	2.500-7.000 \$	15.000-40.000 \$	[61] [62, 63]
Rodilla	3.000-9.000 \$	20.000-50.000 \$	[64] [65, 66]
Codo	5.000-15.000 \$	20.000-50.000 \$	[67, 68]
Hombro	5.000-20.000 \$	20.000-50.000 \$	[69, 70]
Dispositivos Electrónicos Cardiacos Implantables (ICED)	2.500 \$-10.000 \$	10.000-50.000 \$	[71] [72]
Válvulas cardiacas	5.000-15.000 \$	50.000-150.000\$	[73, 74]
Mama	1.000-3.000 \$	5.000-20.000 \$	[75]
Pene	5.000-20.000 \$	5.000-20.000 \$	[76]
Mallas herniarias	50-500 \$	2.000-10.000 \$	[77] [78]

Pregunta. - ¿Cuál es la situación actual de las prótesis con materiales anti-adherentes? ¿Qué futuro tienen?

Cuando se habla de biomateriales antiadherentes se acostumbra a referirse a materiales cuya superficie tiene propiedades repelentes que evitan la adhesión o la incrustación de microorganismos o células. En general, esto implica modificar la superficie de los biomateriales con recubrimientos o tratamientos que les confieran estas propiedades. Se puede hablar de forma general de propiedades anti-incrustación (“anti-fouling”), pero en muchas ocasiones lo que se busca también, o, sobre todo, es una acción específica anti-microbiana.

La vida en servicio de los implantes depende especialmente de la reacción de rechazo que reciben en el interior del cuerpo humano y del riesgo de infección. Los procesos de modificación superficial de los biomateriales pretenden aportar soluciones a estos problemas mediante la alteración de las propiedades físicas, químicas y biológicas de sus superficies.

Aunque existen materiales antiadherentes cuya función principal no es anti-infecciosa, y que se describirán más adelante, la mayoría de ellos buscan evitar la adhesión microbiana y la infección. Para ello existen dos estrategias fundamentales. La primera consiste en realizar recubrimientos o tratamientos superficiales que produzcan la muerte de los microbios en cuanto éstos se acerquen a la superficie. La segunda busca prevenir la acumulación de microbios mediante sus propiedades repelentes o lo que es propiamente del anti-fouling (anti-incrustación).

Las infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital) están causadas por la colonización bacteriana de diferentes superficies de aparatos y sistemas biomédicos y pueden afectar entre el 4 y el 10% de los ingresos hospitalarios (y más del 15% en los países menos desarrollados), alcanzando el sexto lugar entre las causas de muerte [79].

Los biomateriales con propiedades anti-infección que ha aprobado la FDA han aumentado durante estos últimos años, lo que demuestra su necesidad clínica. Actualmente el grupo de biomateriales con propiedades antibacterianas es muy superior a aquellos que tienen propiedades anti-fúngicas.

La secuencia de acontecimientos biológicos que tienen lugar en el proceso de infección por ataque microbiano es complejo e incluye la adsorción de proteínas, la adhesión de bacterias, su proliferación, la formación de biofilms con matriz extracelular a base de polisacáridos, la reacción con células inflamatorias y la posterior inflamación e infección. Todo ello conduce a complicaciones, al fallo del implante, y en función del grado de infección, incluso a la muerte del paciente [79-81].

Los recubrimientos anti-microbianos pueden basarse tanto en la liberación de diferentes agentes antibacterianos, como en recubrimientos que tengan en sí mismos propiedades anti-bacterianas. Los primeros liberan agentes tales como antibióticos, iones de plata, antisépticos, furanonas u óxido nítrico. Su aplicación al biomaterial se lleva a cabo mediante técnicas tales como la adsorción física, la impregnación en una matriz polimérica biodegradable, la complexación o la conjugación. Por su parte, los segundos se basan o bien en polímeros que poseen en sí mismos propiedades anti-bacterianas o bien en nanopartículas fotoactivas de óxidos metálicos. En la primera categoría se encuentran los polímeros catiónicos con propiedades biocidas, ya sea de origen natural como el quitosano, ya sea de origen sintético como la poli-etilenimina (citotoxicidad severa), el poliuretano o siliconas catiónicas, mientras que en la segunda se encuentran óxidos metálicos tales como TiO₂, CuO o ZnO que producen especies con oxígeno reactivo capaces de dañar biomoléculas orgánicas tales como carbohidratos, lípidos, proteínas o ADN [80] [81].

Deben considerarse por otro lado los recubrimientos anti-fouling que o bien muestran propiedades repelentes hacia los microorganismos, o bien afectan a la arquitectura del biofilm. En la primera categoría se encuentran los polímeros hidrofílicos, sobretodo en poli-etilenglicol (PEG), los materiales zwitterionicos que proporcionan también superficies hidrofílicas [82-84] y las superficies superhidrofóbicas de baja energía superficial y una topografía superficial nanoestructurada. La disponibilidad de herramientas en nanotecnología ha permitido avanzar en la producción de superficies superhidrofóbicas con actividad antibacteriana [85, 86]. Su aplicación clínica no parece inmediata, aunque los éxitos alcanzados en pinturas y tejidos con propiedades superhidrofóbicas permiten ser optimistas de cara al futuro. En la segunda categoría se encuentran los recubrimientos basados en enzimas que pueden degradar la matriz extracelular del biofilm, basada en polisacáridos, o bien inhibiendo el Quorum Sensing (QS) bacteriano, responsable de la regulación de la expresión génica y la señalización química

entre la población celular, lo cual debe impedir la formación del biofilm [79, 80] [81].

Tal como se ha enunciado más arriba, entre los biomateriales anti-adherentes deben considerarse también aquellos cuya función no es anti-infectiva sino la de evitar adhesiones entre tejidos. En las cirugías abdominales, prácticamente entre un 80 y un 90% de los pacientes sufren adherencias postquirúrgicas y esto constituye una complicación que puede conducir a obstrucción intestinal, a dolor pélvico crónico, a infertilidad o al riesgo de tener que operar de nuevo, y en el caso del disco intervertebral a la paraplejia. La estrategia general consiste en utilizar materiales que actúen como barrera de tal manera que bloquen o eviten la conexión entre el sitio quirúrgico y los órganos o tejidos próximos. Para ello se utilizan geles, soluciones líquidas o films. Las estrategias anti-adhesión buscan o bien crear barreras físicas mediante hidrogeles o films, o bien crear barreras químicas mediante agentes anti-inflamatorios, agentes anti-coagulantes o agentes fibrinóticos. Para ello se pueden utilizar tanto polímeros naturales tales como polisacáridos, gelatina, ácido hialurónico o alginato con periodos de reabsorción cortos, o quitosano o carboxymetil celulosa con periodos de reabsorción más largos, como polímeros sintéticos biodegradables tales como ácido poliláctico, polivinil alcohol, policaprolactona o polietilenglicol con periodos de degradación más largos, modulables y sin toxicidad [87, 88].

El futuro de los materiales anti-adherentes estará fuertemente ligado a la posibilidad de escalar industrialmente algunas de las tecnologías planteadas, así como la demostración de su eficacia y eficiencia en relación a su coste.

Pregunta. - ¿En qué medida puede actuar con antibióticos locales unidos a los materiales estructurales de la prótesis para prevenir las infecciones?

Hoy día se está trabajando en el desarrollo de biomateriales que eviten la adherencia inicial del microorganismo. Una posibilidad consiste en recubrir el material con sustancias hidrofílicas (que repelen a las bacterias) como por ejemplo el óxido de polietileno, aunque una vez sufren la adsorción de las proteínas séricas, este efecto pierde valor, por lo que se han desarrollado otras estrategias como es la utilización de biomateriales recubiertos con sustancias antimicrobianas. Uno de los más antiguos y que ha mostrado su eficacia es el cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA), que puede adicionarse de antimicrobianos consiguiendo así elevadas concentraciones de estos fármacos tras su elución. Los cementos acrílicos se desarrollaron hace mucho tiempo, en los años 60 del pasado siglo, y tienen como función asegurar la fijación del implante (habitualmente fabricado en metal) al hueso. Por otro lado, también transmiten las cargas que deben soportar las prótesis, consiguen un bloqueo mecánico en los intersticios óseos y también compensan las imperfecciones asociadas a la técnica quirúrgica. Estos cementos fueron posteriormente adicionados con antimicrobianos para reducir el riesgo de infecciones. Esto puede hacerse de manera manual, pero también existen preparados comerciales adicionados con gentamicina, vancomicina, ciprofloxacino y combinaciones con otros antimicrobianos. Estos preparados han demostrado eficacia a lo largo de muchos años y son coste-efectivos cuando se utilizan en intervenciones de revisión articular (donde el riesgo de infección es mucho mayor) y en la erradicación de la infección periprotésica activa [89]. Eso sí, hay que tener en cuenta que la adición de antimicrobianos a estos cementos puede interferir las propiedades mecánicas (fundamentalmente resistencia) del material, casi en un 25%.

La interferencia con los materiales podría evitarse en gran parte construyendo polímeros naturales que se reabsorban una vez cumplida su misión. Un ejemplo de ello son los polímeros de triptófano que contienen antimicrobianos y que se ha utilizado para envolver a los generadores de los dispositivos de electroestimulación que se implantan generalmente debajo del tejido celular subcutáneo de la región pectoral. Estos dispositivos liberan altas concentraciones de antimicrobianos *in situ* durante varios días, a la par

que van degradándose de manera natural, mostrando una reducción de la incidencia de infecciones de casi el 50%, lo que haría su uso coste-efectivo en pacientes con alto riesgo de infección [90]. Otra estrategia sería inyectar en la zona deseada (por ejemplo, una articulación con una prótesis infectada o en el humor vitreo ocular) antimicrobianos con una liberación controlada, como la que obtendríamos con su vehiculización mediante nanosferas.

Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el uso de estos materiales impregnados de antimicrobianos siempre supone el riesgo de aparición de resistencias o incluso el incremento en la generación de biofilms, por lo que hay que asegurar una adecuada liberación en cantidades óptimas. Se ha visto, por ejemplo, que concentraciones subinhibitorias de ciertos antimicrobianos pueden activar el gen *ica*, responsable de la formación de biofilms en *S. epidermidis* [91]. Por ello, se están desarrollando también estrategias de recubrimiento en polímeros con sustancias de acción biocida diferentes a los antimicrobianos. Así, existen diseños con anticuerpos anti-fibronectina, agentes bloqueantes de los mensajeros involucrados en el fenómeno del *quorum sensing* o incluso componentes activos frente a genes que regulan los fenómenos de adherencia [92, 93]. Se abre por tanto un campo, hasta hace poco inimaginable, de posibilidades terapéuticas que van a cambiar nuestros esquemas de antaño. Por otro lado, tampoco hay que echar las campanas al vuelo sin antes reflexionar sobre el hecho de que las bacterias llevan muchos millones de años antes que nosotros en la Tierra y que siempre va a sorprendernos su capacidad evolutiva ante las amenazas, por lo que la lucha podemos afirmar que apenas ha comenzado. Sin embargo, pequeños avances tanto en la prevención, como en el tratamiento serán sin duda coste-efectivos y evitarán, sobre todo, mucho sufrimiento.

Pregunta. - ¿En qué medida la regeneración tisular supondrá una alternativa a las prótesis actuales?

La regeneración tisular pretende restaurar, sustituir y aumentar la capacidad de un tejido de reproducirse. Las distintas especies animales presentan diferencias muy marcadas en su capacidad para recuperar tejidos lesionados. La regeneración requiere una importante plasticidad en términos de cambios en el ciclo celular, la proliferación, la desdiferenciación y la transdiferenciación.

La regeneración se produce por transformación de partes del cuerpo o tejidos pre existentes en nuevas estructuras, lo que implica una desdiferenciación seguida de proliferación, y requiere una etapa posterior de diferenciación a células especializadas para completar la reconstrucción del tejido.

Se producen mecanismos de regeneración en la recuperación completa de extremidades amputadas en salamandras, estrellas de mar, y otras especies animales, pero no se producen de forma espontánea en humanos.

Sin embargo, en mamíferos, por tanto, en humanos, si se produce reparación de algunos tejidos como regeneración del hígado, y auto regeneración el pelo, uñas, piel, mucosas, endometrio, sangre, músculos, y huesos, consiguiendo la reproducción de la estructura original.

En ausencia de lesiones, los tejidos humanos se regeneran de forma natural, reemplazando células envejecidas por células nuevas. El tiempo de regeneración es diferente para cada tejido; por ejemplo, el tejido cutáneo no lesionado se regenera en dos semanas mientras que un hueso necesita 10 años para regenerarse completamente.

Cuando un tejido se lesiona, el organismo responde con una reacción de emergencia que conduce a la formación de tejido cicatricial más que a una respuesta regenerativa. La posibilidad de auto regeneración depende del **tamaño de la lesión**. En la piel, las heridas de tamaño inferior a 2 mm se pueden regenerar de manera natural antes de que ocurra la cicatrización. En cambio, si se quiere evitar la cicatrización de heridas de más de 3 mm, hay que insertar un material para que actúe de puente e induzca la regeneración.

En el caso del hueso, cuando la lesión supera una determinada dimensión, *defecto crítico*, la reparación del tejido se vuelve más difícil o incluso no se llega a producir. Además, con la edad, la respuesta regenerativa se va haciendo cada vez menos eficaz.

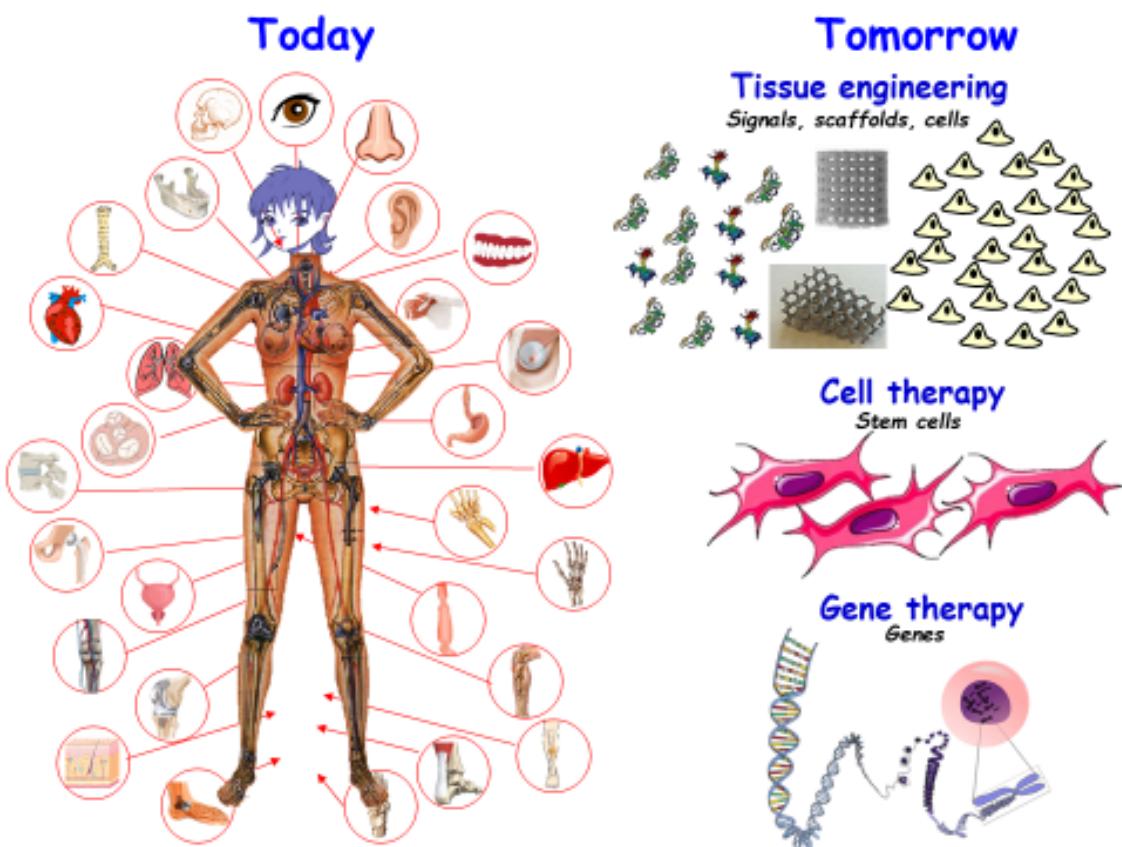
Por lo general, la regeneración describe el proceso por el cual el tejido perdido se recupera mediante la proliferación de células especializadas. El objetivo de la medicina regenerativa es regenerar, principalmente, mediante el suministro de células, en particular células madre que pueden estimular esa regeneración.

Algunos grandes objetivos en medicina regenerativa son:

Revertir y prevenir parálisis, ceguera o pérdida auditiva mediante la regeneración de la médula ósea, nervio óptico, retina, nervio auditivo, regeneración cardiaca tras un infarto, curar enfermedades de Parkinson y Alzheimer, minimizar las secuelas de un trombo mediante reparación neuronal, terapia celular para la diabetes (sólo se dispone de 3.000 trasplantes de páncreas para cada 35.000 pacientes potenciales), acceso a nuevo tejido de cartílago, músculo, tendones, ligamentos, discos intervertebrales en la época adulta, revertir la degeneración de discos en la espina dorsal, regeneración renal (vivir sin diálisis), reparación universal de todas las fracturas óseas, fusión vertebral mediante regeneración ósea, dientes nuevos....

Si todo esto se logra sin duda el panorama cambiará y la alternativa a las prótesis actuales será espectacular [94] [26] [95, 96]. Figura 2.

Figura 2.- Esquema que muestra como la ingeniería de tejidos y terapias celulares y génicas cambiaran el mundo de las actuales prótesis. Fig tomada de Referencia [95].



Pregunta. - ¿Qué futuro tiene la fagoterapia en el tratamiento de infecciones sobre prótesis que no pueden ser retiradas y no responden a los antibióticos?

Cuando la eliminación del biofilm y del material protésico no es técnicamente posible, los antibióticos por si mismos fracasan con frecuencia en el tratamiento de las infecciones sobre prótesis. Los bacteriófagos son una posible alternativa y complemento al uso de antibióticos en esas circunstancias.

Los bacteriófagos (fagos) son virus, tanto DNA como RNA, abundantísimos en la naturaleza, que tienen la capacidad de infectar bacterias y en algunas ocasiones pueden lisarlas. Son inocuos para el ser humano y pueden ser administrados por vía sistémica o por vía local [97].

Para que un fago sea capaz de lisar una bacteria tiene que ser incorporada a la misma tras unirse a un receptor de superficie, ser replicado por la maquinaria bacteriana y su progenie debe tener capacidad lítica frente a la misma. Cuando la bacteria ha sido lisada por los fagos cesa el ciclo y la propagación de los mismos. En contraste con los fagos líticos, los fagos temperados pueden permanecer quiescentes como profagos e integrarse en el genoma.

La fagoterapia tiene algunas limitaciones importantes como son la especificidad de los fagos por determinadas especies bacterianas con un espectro de acción muy estrecho, la necesidad de obtención y mantenimiento de los mismos y el desarrollo de resistencias. Afortunadamente, la fagoterapia no se ha asociado a efectos adversos mayores.

La fagoterapia se utilizó por primera vez en 1917 y ha sido un arma terapéutica aplicada segura y eficazmente a miles de pacientes desde entonces [98-104], principalmente en países del este de Europa donde el acceso a los antibióticos era menos fácil. El tratamiento con fagos ha sido utilizado incluso como monoterapia en infecciones urinarias, pero habitualmente su utilización se lleva a cabo en asociación con antibióticos [105].

La situación actual de la fagoterapia en el mundo occidental es la de un tratamiento experimental que precisa de sistematización y de ensayos clínicos prospectivos y randomizados. Este tratamiento no ha sido todavía aprobado por la FDA.

Los fagos podrían ser particularmente útiles en infecciones sobre material protésico que no puede ser retirado pero los trabajos disponibles, con mucha frecuencia, publican sólo casos aislados o series de muy pequeño tamaño muestral.

Los microorganismos causantes tratados con fagos con mayor frecuencia han sido *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* y otros. Se trata casi siempre de pacientes que habían fracasado con tratamientos convencionales y no eran candidatos a una cirugía radical.

Suh y colaboradores [106], en un estudio prospectivo, abierto y no randomizado en pacientes con infecciones de prótesis osteoarticulares que recibieron terapia combinada con fagos y antibióticos, recogen 23 casos que fueron comparados con 22 controles históricos que recibieron sólo antibióticos. La tasa de recaídas en los tratados sólo con antibióticos fue 8 veces superior a la de los que recibieron fagos [106].

En otro trabajo reciente, Fedorov et al. desde Rusia, publica un estudio no aleatorizado, prospectivo, abierto y con control histórico sobre el uso del tratamiento combinado de fagos y antibióticos de la infección articular periprotésica (IPP) en 45 pacientes adultos con IPP profunda de la articulación de la cadera, con un seguimiento de 12 meses después de la cirugía de revisión en una fase. Los 23 pacientes del grupo de estudio fueron tratados con una preparación fágica específica y antibióticos etiotrópicos, mientras que los 22 pacientes de un grupo de comparación retrospectivo sólo recibieron antibióticos. La tasa de recaídas de la IPP en el grupo de fagos fue del 4,5% y en el grupo control del 36,4% [107].

La experiencia con fagoterapia en enfermos con infecciones de material protésico diferente al osteoarticular es aún más limitada y contradictoria y no permite conclusiones claras [108] [109]. Los fagos pueden reducir la colonización bacteriana de superficies como las puntas de catéter, tubos endotraqueales o sondas urinarias [110, 111] y potencialmente podrían tener una aplicación profiláctica pero la información en este sentido es todavía muy limitada y parcial.

En la mayoría de las ocasiones se utiliza una estrategia local con administración de los fagos en el sitio quirúrgico bien durante la intervención o mediante un catéter dejado “in situ”. La terapia intravenosa se ha utilizado bien sola o en combinación con tratamiento local pero la experiencia es limitada.

No se han establecido ni dosificaciones idóneas ni duración ideal del tratamiento con fagos. En los casos publicados las cantidades oscilaron entre 1×10^7 hasta 1×10^{11} unidades formadoras de placas y las frecuencias de administración variaron entre diariamente cada 8 horas o una vez por semana. La duración del proceso de búsqueda, selección y preparación de los fagos para su administración duró en el trabajo de Suh et al entre 28 y 386 días lo que supone que se trata de un tratamiento aplicable solo a pacientes con enfermedades crónicas, que no responden al tratamiento convencional [106].

Antes de convertir la fagoterapia en una herramienta de uso terapéutico común, se precisa la estandarización de los procesos de preparación de los fagos, la sistematización del estudio de su espectro de acción antibacteriana y la creación de bancos específicos para usos terapéuticos [112, 113]. Al mismo tiempo, es necesario una monitorización estándar de la terapia con fagos tanto en tejidos como en sangre para optimizar las dosis y la duración del tratamiento [114].

Pregunta. - ¿Cómo puede ayudar la inteligencia artificial al diseño de prótesis?

La inteligencia artificial (IA) es una rama de las ciencias de la computación que tiene como objetivo crear máquinas inteligentes capaces de llevar a cabo tareas que requieren de la inteligencia humana. Es mediante el uso de algoritmos informáticos que la IA permite el análisis, la comprensión y la interpretación de conjuntos de datos complejos y a partir de todo ello aprender de la experiencia y hacer predicciones o tomar decisiones. La IA está transformando completamente sectores económicos, industriales y culturales. Por su parte el aprendizaje automático conocido como “machine learning” (ML) es una disciplina de la IA que mediante algoritmos entrena una máquina para identificar patrones comunes a grandes cantidades de datos con el fin de hacer predicciones y tomar decisiones. A pesar de que desde el punto de vista de las definiciones las diferencias parecen claras, en el momento de buscar cómo se aplican IA y ML en la literatura relativa a Biomateriales y a Bioingeniería en general, las diferencias no están tan definidas atendiendo a los algoritmos y modelos computacionales empleados.

De la misma manera que en otros sectores, la IA y el ML están penetrando en todos los ámbitos de las ciencias de la vida. En campos como el diagnóstico por la imagen, la farmacología o la medicina/sanidad la experiencia está ya muy avanzada y con éxitos tangibles. En el campo de las prótesis, dejando de lado los exo-implantes, existe abundante literatura en implantes dentales e implantes ortopédicos [115] [116] [117-120]. La posibilidad de llevar a cabo estos estudios tanto predictivos como de diseño se debe a la existencia tanto de bases de datos fiables como de trabajos publicados en los que se ha calculado mediante modelos de elementos finitos tanto de la distribución de tensiones en las prótesis como sus micromovimientos. Por consiguiente, parece verosímil poder afirmar que la aplicación de la IA puede ser de gran ayuda para encontrar modelos virtuales de prótesis que puedan luego transformarse en implantes reales utilizables clínicamente.

En el ámbito cardiovascular la IA juega también un papel importante en el campo de las imágenes o en la planificación de diferentes intervenciones [121] [122]. Existen también estudios para el desarrollo y fabricación de prótesis [123, 124] [125], aunque en menor medida que en los ámbitos dental y ortopédico. Sin ánimo de llevar a cabo una revisión exhaustiva, es posible también encontrar contribuciones en otros ámbitos clínicos tales como el diseño de un ojo biónico [126].

El futuro de la utilización de la IA en el diseño de prótesis en general y de biomateriales en particular está íntimamente ligado a la existencia de bases de datos fiables y accesibles. Cada vez existen más bases de datos de materiales o biológicas que cumplen con los principios FAIR (“Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable”, o Encontrables, Accesibles, Interoperables y Reutilizables) de la Ciencia Abierta [127].

El desarrollo de nuevos biomateriales que contribuyan a poder disponer de implantes más eficaces y más eficientes se ha producido mediante avances por ensayo y error. El ML y la IA son herramientas que pueden permitir visiones más holísticas de las condiciones de trabajo del material, es decir, tener en cuenta la complejidad de su entorno, y poder acabar obteniendo un “mellizo virtual” del material buscado. Se reduce así la larga y costosa secuencia de ensayos que eventualmente podrían llegar a conducir a las especificaciones del material buscado. En el ámbito de los materiales, el gobierno de Estados Unidos anunció en 2011 su programa denominado “Materials Genome Initiative” (MGI) que en Mayo 2017 se concretaba en un workshop “Advancing and Accelerating Materials Innovation Through the Synergistic Interaction among Computation, Experiment, and Theory: Opening New Frontiers”. Se trata pues de una iniciativa que busca innovar en la Ciencia y la Ingeniería de Materiales para el desarrollo de éstos en todos los campos industriales utilizando todas las herramientas disponibles: modelización y computación, ensayos experimentales y fundamentos teóricos [128]. Es ya a principios de la segunda década del presente siglo que aparecen trabajos seminales que apuestan por el desarrollo de bibliotecas de datos obtenidos mediante la evaluación de las interacciones celulares con superficies/materiales estructuradas mediante técnicas nanotecnológicas [128] [129, 130]. Surge entonces la posibilidad de preguntarse qué respuestas genéticas inducen los materiales y de ahí aparece el concepto de

la “Materionómica” [131, 132], es decir como los biomateriales intervienen en las distintas ómicas de las respuestas celulares. La aplicación de la IA a la ciencia de los Biomateriales requiere como se ha dicho de bases datos que cumplan los principios FAIR y en los últimos años se han ido haciendo disponibles tanto en los ámbitos de los Materiales, como de la Biología o de diferentes campos de la Ciencias de la Salud. Aparece recientemente el concepto de “Biomaterialómica” [132] que pretende abarcar todos los aspectos citados y sentar las bases para el diseño y desarrollo de nuevos biomateriales mediante el uso de la IA. En otras palabras, se trata de integrar herramientas de computación como la IA o el ML, grandes y diferentes bases de datos, y técnicas y ensayos experimentales con el objetivo de explorar y combinar elementos básicos de materiales para descubrir, diseñar y desarrollar nuevos biomateriales destinados a obtener productos o dispositivos clínicos. Estamos todavía en el inicio de un nuevo paradigma en la innovación en el campo de los Biomateriales [133] [134]. Todo parece indicar que la visión más holística generada por el “mellizo virtual” permitirá ajustar las propiedades del biomaterial que se desarrolle, para que éste ejerza o induzca en su caso las funciones de reparación, sustitución, integración o regeneración para la que el biomaterial se utiliza [135, 136].

Pregunta. - ¿Existe una industria nacional productora de prótesis competitivas? ¿El diseño de prótesis está sólo al alcance de grandes multinacionales?

Aunque existen diferentes compañías nacionales que producen prótesis exitosas, el grueso de los implantes articulares proviene de los EE.UU. y de otros países de la UE. La combinación de nuevas ideas en el diseño de prótesis articulares, materiales que supongan una diferencia, y una investigación básica y clínica sistemática, son los ingredientes que alientan la innovación en prótesis articulares. Dicha combinación de factores, en un entorno competitivo y altamente regulado como el que nos rodea, no facilita la emergencia de nuevos productos que sean comercialmente exitosos [137]. Las nuevas ideas surgen de la colaboración entre cirujanos e ingenieros, científicos y fabricantes, lo que no se produce frecuentemente en nuestro país.

La demanda de prótesis articulares sigue aumentando, debido al éxito de la técnica y al envejecimiento de la población, que busca prolongar su vida activa. El mercado europeo supone actualmente un 20-25% del mercado mundial, aunque su proporción disminuye. Los principales países, por población y por capacidad de implantación, son Alemania, Francia, Gran Bretaña, Italia y España. Sin embargo, muchas de las empresas nacionales y hasta europeas en el sector son medianas, contando con escasas empresas grandes y multinacionales, por lo que la competición, tanto en la innovación como en la puesta en el mercado y su distribución, puede favorecer a las empresas multinacionales de fuera de Europa.

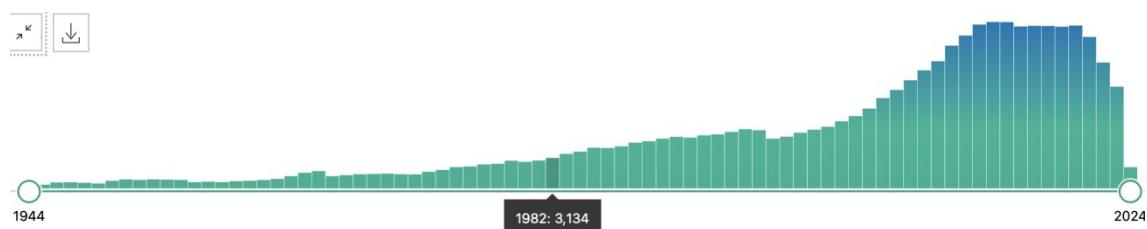
El incentivo para la puesta en el mercado de nuevas soluciones existe, debido a la creciente demanda, pero se desdibuja en el camino. Si bien la mayoría de las ideas surgen de la iniciativa académica y clínica, o de mejoras incrementales de productos ya comercializados, su desarrollo y su explotación son muy limitados. El camino regulatorio es complejo, tanto en nuevos diseños como en nuevos materiales, y la autorización en el marco actual de la Directiva de productos sanitarios (Medical Device Regulation, MDR) [138] requiere la demostración de seguridad y eficacia de los implantes protésicos para grandes articulaciones (cadera, rodilla, hombro) mediante ensayos clínicos, al considerarse dispositivos de clase III.

En este contexto, se requiere una estrategia sólida, amparada en la colaboración entre los diferentes agentes, para que nuestro país se posicione en el desarrollo de nuevas soluciones. En caso contrario, la actual ola de creciente demanda se resolverá mediante el recurso a soluciones definidas en otros países y comercializadas por compañías multinacionales extranjeras.

Pregunta. ¿Cuál es la evolución de la producción científica sobre prótesis dentro y fuera de España?

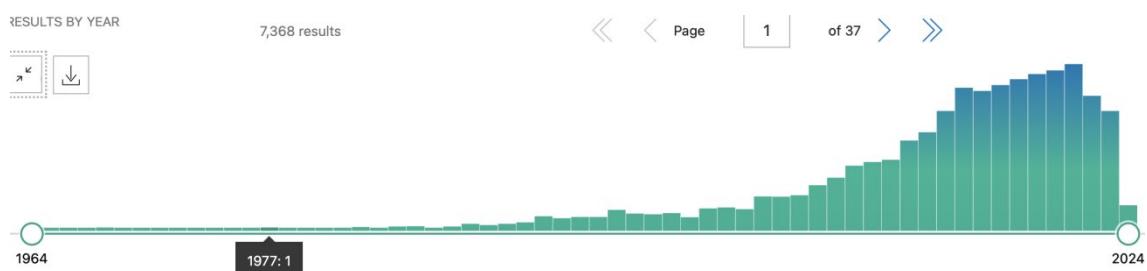
Haciendo una búsqueda en Pubmed desde sus inicios, con la palabra “Prosthesis” como término mayor MesH se listan 416.235 documentos publicados bajo este epígrafe a fecha 8 de marzo de 2024. La producción científica sobre este tema ha seguido una evolución creciente como demuestra la gráfica por años que aporta el propio Pubmed (Fig 3).

Fig 3.- Evolución de la producción científica anual y universal sobre prótesis recogida en PubMed.



La introducción de la palabra *Spain* en cualquier campo, reduce la cifra a 7.368 documentos los que representa un 1,77% de dicha producción (Figura 4).

Figura 4.- Evolución de la producción científica anual sobre prótesis en España. La búsqueda se ha realizado buscando con la combinación de la Palabra “Prostheses” [término MeSH] y la palabra *Spain* [En cualquier campo].



Si la búsqueda se hace por el término *Prosthe** en el campo de título, PubMed lista 58.514 documentos totales (Figura 5) que al añadir el término *Spain* en cualquier campo se reducen a 1073 (Fig 6) lo que representa el 1,83%.

Figura 5.- Evolución de la producción científica sobre prótesis buscada con la raíz Prosthe* en el título de los artículos. Tomado de PubMed.

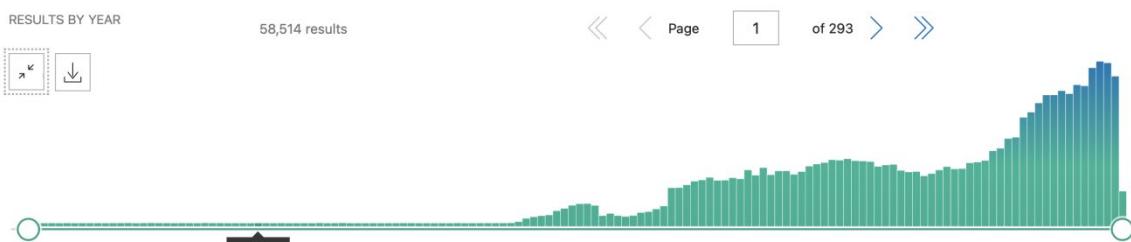
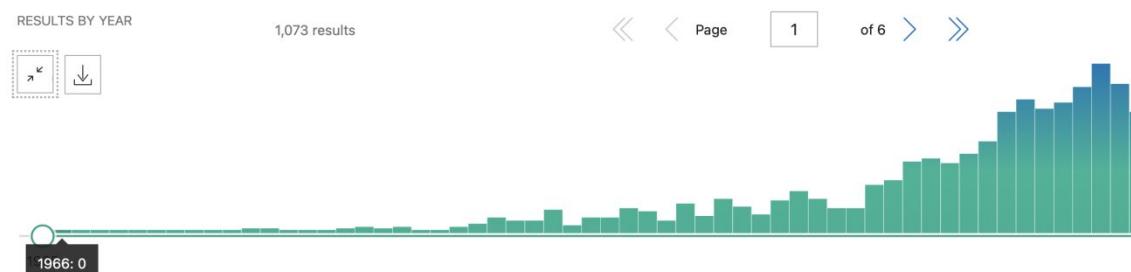
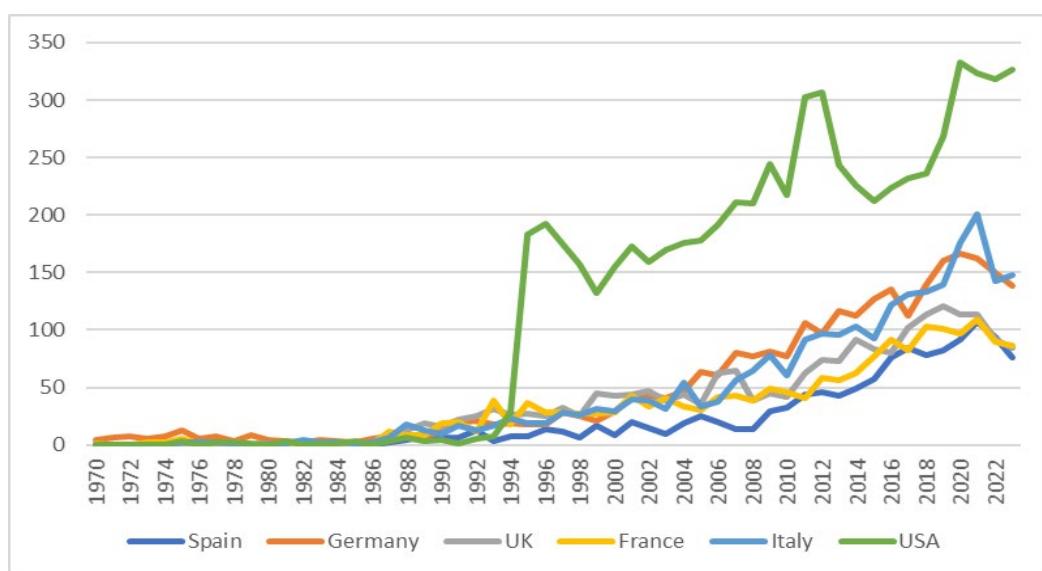


Figura 6.- Evolución de la producción científica sobre prótesis tomada de PubMed utilizando en la 'busqueda el término "Prosthe*" y la palabra Spain en cualquier campo.



Tratando de comparar nuestra producción científica con la de otras naciones desarrolladas tanto de la Unión Europea como de los Estados Unidos de América, hemos recogido en la Figura 7, dicha evolución. Puede observarse que la producción científica de las 5 naciones más grandes de la Unión Europea ha evolucionado de forma muy paralela a lo largo del último medio siglo y que dista mucho de la producción en este campo de los Estados Unidos de América.

Figura 7.- Evolución de la producción científica sobre prótesis en varios países desarrollados.



REFERENCIAS

1. Brack R, Amalu EH. A review of technology, materials and R&D challenges of upper limb prosthesis for improved user suitability. *J Orthop.* 2021;23:88-96. 10.1016/j.jor.2020.12.009 PMC7787923
2. Crimì A, Joyce DM, Binitie O, Ruggieri P, Letson GD. The history of resection prosthesis. *Int Orthop.* 2023;47(3):873-83. 10.1007/s00264-023-05698-w
3. Overmann AL, Forsberg JA. The state of the art of osseointegration for limb prosthesis. *Biomed Eng Lett.* 2020;10(1):5-16. 10.1007/s13534-019-00133-9 PMC7046912
4. Pandey A, Pragya, Kanoujia J, Parashar P. New Insights into the Applications of 3D-Printed Biomaterial in Wound Healing and Prosthesis. *AAPS PharmSciTech.* 2023;24(7):191. 10.1208/s12249-023-02643-3
5. Sezer HB, Bohu Y, Hardy A, Lefevre N. Knee Prosthesis in the Computer Era. *Orthop Surg.* 2021;13(2):395-401. 10.1111/os.12762 PMC7957434
6. Sinke M, Chadwell A, Smit G. State of the art of prosthesis simulators for the upper limb: A narrative review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(6):101635. 10.1016/j.rehab.2022.101635
7. Joung YH. Development of implantable medical devices: from an engineering perspective. *Int Neurotol J.* 2013;17(3):98-106. 10.5213/inj.2013.17.3.98 PMC3797898
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro de Implantes Mamarios (SREIM). Available at: <https://www.aempsgob.es/productos-sanitarios/protesis-mamarias/?lang=ca> Consultado el 1 de abril de 2024. Consultqdo.
9. Merx H, Dreinhöfer K, Schräder P, Stürmer T, Puhl W, Günther KP, et al. International variation in hip replacement rates. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):222-6. 10.1136/ard.62.3.222 PMC1754456
10. Cuerpo Caballero G, Carnero Alcázar M, López Menéndez J, Centella T, Polo López L, García Fuster R, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2020. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular...Cirugía Cardiovascular 2022;29, Issue 4, :207-20.

11. Jurado-Román A, Freixa X, Cid B, Cruz-González I, Sarnago Cebada F, Baz JA, et al. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 32nd official report of the Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology (1990-2022). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023;76(12):1021-31. 10.1016/j.rec.2023.07.012
12. Fernández Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta Rodríguez J. Spanish implantable cardioverter-defibrillator registry. 19th official report of Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2022). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023;76(11):922-35. 10.1016/j.rec.2023.06.015
13. Pombo Jiménez M, Chimeno García J, Bertomeu González V, Cano Pérez Ó. Spanish pacemaker registry. 20th official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2022). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023;76(12):1032-41. 10.1016/j.rec.2023.07.011
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad. Registro Sanitario de Productos Implantables. Gobierno de España. Available at: <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/registros-implantables/>. 2023.
15. Al-Khatib SM. Cardiac Implantable Electronic Devices. *N Engl J Med*. 2024;390(5):442-54. 10.1056/NEJMra2308353
16. Al-Khatib SM, Mi X, Wilkoff BL, Qualls LG, Frazier-Mills C, Setoguchi S, et al. Follow-up of patients with new cardiovascular implantable electronic devices: are experts' recommendations implemented in routine clinical practice? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):108-16. 10.1161/circep.112.974337 PMC3640354
17. Kremers MS, Hammill SC, Berul CI, Koutras C, Curtis JS, Wang Y, et al. The National ICD Registry Report: version 2.1 including leads and pediatrics for years 2010 and 2011. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):e59-65. 10.1016/j.hrthm.2013.01.035

18. Ministerio de Sanidad. Cartera común de implantes quirúrgicos. ANEXO I (Orden SSI 1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos. Available at: https://wwwsanidadgobes/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/docs/Anexo_I_Orden_1356_2015_Implantes_EMpdf. 2015.
19. Elani HW, Starr JR, Da Silva JD, Gallucci GO. Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999-2016, and Projections to 2026. *J Dent Res.* 2018;97(13):1424-30. 10.1177/0022034518792567 PMC6854267
20. Bruschini L, Canzi P, Canale A, Covelli E, Laborai A, Monteforte M, et al. Implantable hearing devices in clinical practice. Systematic review and consensus statements. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2024;44(1):52-67. 10.14639/0392-100x-n2651 PMC10914359
21. Barton GJ, Carlos EC, Lentz AC. Sexual Quality of Life and Satisfaction With Penile Prostheses. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):178-88. 10.1016/j.sxmr.2018.10.003
22. Reissmann DR, Dard M, Lamprecht R, Struppek J, Heydecke G. Oral health-related quality of life in subjects with implant-supported prostheses: A systematic review. *J Dent.* 2017;65:22-40. 10.1016/j.jdent.2017.08.003
23. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, (Eds). *Biomaterials Science, An Introduction to Materials in Medicine*: Academic Press; 2013.
24. Williams D (Ed). *Essential Biomaterials Science*; . Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
25. U.S. Department of Health & Human Services, Health NIO. *Biomaterials; National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*; . Available at: <https://wwwnibibnihgov/science-education/science-topics/biomaterials>. 2017.
26. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons J. *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine*. . 3^a, ed ed: Academic Press. ; 2013.
27. U.S. Food and Drugs. *Medical Device Material Safety Summaries*; Available at: <https://wwwfdagov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/medical-device-material-safety-summaries>.

28. Knothe Tate ML, Detamore M, Capadona JR, Woolley A, Knothe U. Engineering and commercialization of human-device interfaces, from bone to brain. *Biomaterials*. 2016;95:35-46. 10.1016/j.biomaterials.2016.03.038
29. Festas AJ, Ramos A, Davim JP. Medical devices biomaterials – A review. *Journal of Materials: Design and Applications*. 2020;234(1):218-28. <https://doi.org/10.1177/1464420719882458>
30. Ralls A, Kumar P, Misra M, Menezes P. Material Design and Surface Engineering for Bio-implants. *JOM: The Journal of The Minerals, Metals & Materials Society*; . 2019;Available at: <https://doi.org/10.1007/s11837-019-03687-2>.
31. The Swedish Arthroplasty Registry. Annual Report, 2023. (Acceso el 17/03/2024). Available at <https://sarregistercentrumse/>. 2023.
32. National Joint Registry. Executive summary . (Acceso el 17/03/2024). Available at <https://reportsnjrcentreorguk/>. 2023.
33. The Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Executive ASummary, (Acceso el 17/03/2024). Available at: <https://aoanjrrsaahmricom/>. 2023.
34. Dubin JA, Bains SS, Paulson AE, Monarrez R, Hameed D, Nace J, et al. The Current Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States From 2016 to 2022. *J Arthroplasty*. 2024;39(3):760-5. 10.1016/j.arth.2023.09.013
35. Pietrzak J, Common H, Migaud H, Pasquier G, Girard J, Putman S. Have the frequency of and reasons for revision total knee arthroplasty changed since 2000? Comparison of two cohorts from the same hospital: 255 cases (2013-2016) and 68 cases (1991-1998). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(4):639-45. 10.1016/j.otsr.2019.01.025
36. Kerzner B, Kunze KN, O'Sullivan MB, Pandher K, Levine BR. Temporal Trends of Revision Etiologies in Total Knee Arthroplasty at a Single High-Volume Institution: An Epidemiological Analysis. *Arthroplast Today*. 2021;9:68-72. 10.1016/j.artd.2021.04.001 PMC8141416
37. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1816. 10.1097/MD.0000000000001816 PMC4985396

38. Piscitelli P, Iolascon G, Di Tanna G, Buzzi E, Chitano G, Argentiero A, et al. Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1320-7. 10.1002/acr.21706
39. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51. 10.4414/smw.2005.10934
40. Romanek J, Farkowski M, Bukowski H, Gołba K, Wita K, Mitkowski P, et al. The cost of CIED infectious complications treatment in Poland from the perspective of Polish hospitals. *Kardiol Pol*. 2022;80(9):919-25. 10.33963/KP.a2022.0144
41. Clémenty N, Carion PL, Léotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace*. 2018;20(12):1974-80. 10.1093/europace/eux387
42. Ahsan SY, Saberwal B, Lambiase PD, Koo CY, Lee S, Gopalamurugan AB, et al. A simple infection-control protocol to reduce serious cardiac device infections. *Europace*. 2014;16(10):1482-9. 10.1093/europace/euu126
43. Brough CEP, Rao A, Haycox AR, Cowie MR, Wright DJ. Real-world costs of transvenous lead extraction: the challenge for reimbursement. *Europace*. 2019;21(2):290-7. 10.1093/europace/euy291
44. Eby EL, Bengtson LGS, Johnson MP, Burton ML, Hinnenthal J. Economic impact of cardiac implantable electronic device infections: cost analysis at one year in a large U.S. health insurer. *J Med Econ*. 2020;23(7):698-705. 10.1080/13696998.2020.1751649
45. Egea M, García-Urra F, Bellver J A, Alvarez M, Waweru C, A. Q. Economic impact associated with complications of cardiac implantable electronic devices in Spain (Abstract). *Europace* 2018;20 (Suppl. 1): i180.
46. Carniello V, Peterson BW, van der Mei HC, Busscher HJ. Physico-chemistry from initial bacterial adhesion to surface-programmed biofilm growth. *Adv Colloid Interface Sci*. 2018;261:1-14. 10.1016/j.cis.2018.10.005
47. Gusnaniar N, van der Mei HC, Qu W, Nuryastuti T, Hooymans JMM, Sjollema J, et al. Physico-chemistry of bacterial transmission versus adhesion. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;250:15-24. 10.1016/j.cis.2017.11.002

48. Wang Y, Bian Z, Wang Y. Biofilm formation and inhibition mediated by bacterial quorum sensing. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(19-20):6365-81. 10.1007/s00253-022-12150-3
49. Brunelli S, Bonanni C, Foti C, Traballesi M. A Literature Review of the Quality of Life, Health Status and Prosthesis Satisfaction in Older Patients With A Trans-tibial Amputation. *Can Prosthet Orthot J.* 2020;2(1):33640. 10.33137/cpj.v3i1.33640 PMC10443495
50. Summers L. Social and quality of life impact using a voice prosthesis after laryngectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(3):188-94. 10.1097/moo.0000000000000361
51. Samuelsson KA, Töytäri O, Salminen AL, Brandt A. Effects of lower limb prosthesis on activity, participation, and quality of life: a systematic review. *Prosthet Orthot Int.* 2012;36(2):145-58. 10.1177/0309364611432794
52. dos Santos DM, Goiato MC, Pesqueira AA, Bannwart LC, Rezende MC, Magro-Filho O, et al. Prosthesis auricular with osseointegrated implants and quality of life. *J Craniofac Surg.* 2010;21(1):94-6. 10.1097/SCS.0b013e3181c4651a
53. Gallagher P, Desmond D. Measuring quality of life in prosthetic practice: benefits and challenges. *Prosthet Orthot Int.* 2007;31(2):167-76. 10.1080/03093640600988633
54. Strassburger C, Kerschbaum T, Heydecke G. Influence of implant and conventional prostheses on satisfaction and quality of life: A literature review. Part 2: Qualitative analysis and evaluation of the studies. *Int J Prosthodont.* 2006;19(4):339-48.
55. Strassburger C, Heydecke G, Kerschbaum T. Influence of prosthetic and implant therapy on satisfaction and quality of life: a systematic literature review. Part 1--Characteristics of the studies. *Int J Prosthodont.* 2004;17(1):83-93.
56. Warburton TM, Thomas SD, Holden A, Katib N, Varcoe RL. A Cost-Consequence Analysis Comparing Balloon-Expandable Covered Stents for the Management of Aortoiliac Occlusive Disease. *J Endovasc Ther.* 2024;15266028241234001. 10.1177/15266028241234001
57. Pennington M, Grieve R, Black N, van der Meulen JH. Cost-Effectiveness of Five Commonly Used Prosthesis Brands for Total Knee Replacement in the UK: A Study Using the NJR Dataset. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150074. 10.1371/journal.pone.0150074 PMC4778929

58. Lagares-Borrego A, Gacto-Sánchez P, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, Sicilia-Castro D, Gomez-Cia T. A comparison of long-term cost and clinical outcomes between the two-stage sequence expander/prosthesis and autologous deep inferior epigastric flap methods for breast reconstruction in a public hospital. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(2):196-205. 10.1016/j.bjps.2015.11.027
59. Reynolds MR, Lei Y, Wang K, Chinnakonddepalli K, Vilain KA, Magnuson EA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):29-38. 10.1016/j.jacc.2015.10.046 PMC4959424
60. Beresniak A, Sabatier B, Achouh P, Menasché P, Fabiani JN. Cost-effectiveness of mitral valve repair versus replacement by biologic or mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):98-104. 10.1016/j.athoracsur.2012.08.005
61. Fidanza A, Schettini I, Palozzi G, Mitrousis V, Logroscino G, Romanini E, et al. What Is the Inpatient Cost of Hip Replacement? A Time-Driven Activity Based Costing Pilot Study in an Italian Public Hospital. *J Clin Med.* 2022;11(23). 10.3390/jcm11236928 PMC9736729
62. Ong CB, Buchan GBJ, Acuña AJ, Hecht CJ, Homma Y, Shah RP, et al. Cost-effectiveness of a novel, fluoroscopy-based robotic-assisted total hip arthroplasty system: A Markov analysis. *Int J Med Robot.* 2023:e2582. 10.1002/rcs.2582
63. Agarwal N, To K, Khan W. Cost effectiveness analyses of total hip arthroplasty for hip osteoarthritis: A PRISMA systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(2):e13806. 10.1111/ijcp.13806
64. Cozzarelli NF, Longenecker AS, Uhr A, Davis DE, Lonner JH. Unicompartmental Knee Arthroplasty Is Cost-Effective in an Outpatient Setting. *Cureus.* 2023;15(2):e35059. 10.7759/cureus.35059 PMC10024511
65. Zhang JJY, Chen JY, Tay DKJ, Pang HN, Yeo SJ, Liow MHL. Cost-Effectiveness of Robot-Assisted Total Knee Arthroplasty: A Markov Decision Analysis. *J Arthroplasty.* 2023;38(8):1434-7. 10.1016/j.arth.2023.02.022
66. Zhang JJY, Chen JY, Tay DK, Pang HN, Yeo SJ, Liow MH. Corrigendum to 'Cost-Effectiveness of Robot-Assisted Total Knee Arthroplasty: A Markov Decision Analysis' [Volume 38, Issue 8, August 2023, Pages 1434-1437]. *J Arthroplasty.* 2024;39(2):568. 10.1016/j.arth.2023.10.001

67. Wickman JR, Chopra A, Goltz DE, Levin JM, Pereira G, Pidgeon T, et al. Influence of medical comorbidity and surgical indication on total elbow arthroplasty cost of care. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(9):1884-9. 10.1016/j.jse.2022.02.038
68. Zhou H, Orvets ND, Merlin G, Shaw J, Dines JS, Price MD, et al. Total Elbow Arthroplasty in the United States: Evaluation of Cost, Patient Demographics, and Complication Rates. *Orthop Rev (Pavia).* 2016;8(1):6113. 10.4081/or.2016.6113 PMC4821224
69. Flinkkilä T, Vähäkuopus M, Sirniö K, Falkenbach P. Cost-effectiveness of shoulder arthroplasty for osteoarthritis and rotator cuff tear arthropathy. An economic analysis using real-world data. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2024;103852. 10.1016/j.otsr.2024.103852
70. Gowd AK, Agarwalla A, Beck EC, Rosas S, Waterman BR, Romeo AA, et al. Prediction of total healthcare cost following total shoulder arthroplasty utilizing machine learning. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(12):2449-56. 10.1016/j.jse.2022.07.013
71. Groeneveld PW, Dixit S. Cardiac Pacing and Defibrillation Devices: Cost and Effectiveness. *Annu Rev Med.* 2017;68:1-13. 10.1146/annurev-med-043015-123540
72. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-Quintana A, Caballero-Dorta E, García-García FJ, Linertová R, et al. Economic evaluations of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2015;16(8):879-93. 10.1007/s10198-014-0637-x
73. Azari S, Rezapour A, Omidi N, Alipour V, Tajdini M, Sadeghian S, et al. A systematic review of the cost-effectiveness of heart valve replacement with a mechanical versus biological prosthesis in patients with heart valvular disease. *Heart Fail Rev.* 2020;25(3):495-503. 10.1007/s10741-019-09897-9
74. Pinar E, García de Lara J, Hurtado J, Robles M, Leithold G, Martí-Sánchez B, et al. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implant in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(4):325-33. 10.1016/j.rec.2021.02.013

75. Palve JS, Luukkaala TH, Kääriäinen MT. Autologous reconstructions are associated with greater overall medium-term care costs than implant-based reconstructions in the Finnish healthcare system: A retrospective interim case-control cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(1):85-93. 10.1016/j.bjps.2021.08.020
76. Chung E, Wang J. State-of-art review of current malleable penile prosthesis devices in the commercial market. *Ther Adv Urol.* 2023;15:17562872231179008. 10.1177/17562872231179008 PMC10350748
77. Aydin M, Fikatas P, Denecke C, Pratschke J, Raakow J. Cost analysis of inguinal hernia repair: the influence of clinical and hernia-specific factors. *Hernia.* 2021;25(5):1129-35. 10.1007/s10029-021-02372-1 PMC8514365
78. Findlay JM, Wood CPJ, Cunningham C. Prophylactic mesh reinforcement of stomas: a cost-effectiveness meta-analysis of randomised controlled trials. *Tech Coloproctol.* 2018;22(4):265-70. 10.1007/s10151-018-1774-5 PMC5954076
79. Cloutier M, Mantovani D, Rosei F. Antibacterial Coatings: Challenges, Perspectives, and Opportunities. *Trends Biotechnol.* 2015;33(11):637-52. 10.1016/j.tibtech.2015.09.002
80. Hu X, Wang T, Li F, Mao X. Surface modifications of biomaterials in different applied fields. *RSC Adv.* 2023;13(30):20495-511. 10.1039/d3ra02248j PMC10331796
81. Francolini I, Vuotto C, Piozzi A, Donelli G. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview. *Apmis.* 2017;125(4):392-417. 10.1111/apm.12675
82. Zhang M, Yu P, Xie J, Li J. Recent advances of zwitterionic-based topological polymers for biomedical applications. *J Mater Chem B.* 2022;10(14):2338-56. 10.1039/d1tb02323c
83. Chang Y. Designs of zwitterionic polymers. . *Journal of Polymer Research* 2022; 29: 286.
84. Pontremoli C, Izquierdo-Barba I, Montalbano G, Vallet-Regí M, Vitale-Brovarone C, Fiorilli S. Strontium-releasing mesoporous bioactive glasses with anti-adhesive zwitterionic surface as advanced biomaterials for bone tissue regeneration. *J Colloid Interface Sci.* 2020;563:92-103. 10.1016/j.jcis.2019.12.047 PMC7116262
85. Falde EJ, Yohe ST, Colson YL, Grinstaff MW. Superhydrophobic materials for biomedical applications. *Biomaterials.* 2016;104:87-103. 10.1016/j.biomaterials.2016.06.050 PMC5136454

86. Modaresifar K, Azizian S, Ganjian M, Fratila-Apachitei LE, Zadpoor AA. Bactericidal effects of nanopatterns: A systematic review. *Acta Biomater.* 2019;83:29-36. 10.1016/j.actbio.2018.09.059
87. Chen J, Tang X, Wang Z, Perez A, Yao B, Huang K, et al. Techniques for navigating postsurgical adhesions: Insights into mechanisms and future directions. *Bioeng Transl Med.* 2023;8(6):e10565. 10.1002/btm2.10565 PMC10658569
88. Park H, Baek S, Kang H, Lee D. Biomaterials to Prevent Post-Operative Adhesion. *Materials (Basel).* 2020;13(14). 10.3390/ma13143056 PMC7412384
89. Dunbar MJ. Antibiotic bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics.* 2009;32(9). 10.3928/01477447-20090728-20
90. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1895-905. 10.1056/NEJMoa1901111
91. Gomes F, Teixeira P, Cerca N, Ceri H, Oliveira R. Virulence gene expression by *Staphylococcus epidermidis* biofilm cells exposed to antibiotics. *Microb Drug Resist.* 2011;17(2):191-6. 10.1089/mdr.2010.0149
92. Carradori S, Di Giacomo N, Lobefalo M, Luisi G, Campestre C, Sisto F. Biofilm and Quorum Sensing inhibitors: the road so far. *Expert Opin Ther Pat.* 2020;30(12):917-30. 10.1080/13543776.2020.1830059
93. Vashistha A, Sharma N, Nanaji Y, Kumar D, Singh G, Barnwal RP, et al. Quorum sensing inhibitors as Therapeutics: Bacterial biofilm inhibition. *Bioorg Chem.* 2023;136:106551. 10.1016/j.bioorg.2023.106551
94. Wagner W, Sakiyama-Elbert S, Zhang G, M. Y. *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*, . 4th Edition ed: Elsevier, Academic Press 2020.
95. Vallet-Regí M. Evolution of Biomaterials. *Frontiers in Materials.* 2022;March, 01. 10.3389/fmats.2022.864016
96. Vallet-Regí M, A. S. Mesoporous bioactive glasses for regenerative medicine. *MaterToday Bio.* 2021; 11, 100121.
97. Suh GA, Patel R. Clinical phage microbiology: a narrative summary. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):710-3. 10.1016/j.cmi.2023.02.006

98. Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. III. Detailed evaluation of the results obtained in further 150 cases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1984;32(3):317-35.
99. Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, Kucharewicz-Krukowska A, Dabrowski M, Bisikiewicz R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1983;31(3):293-327.
100. Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, Kucharewicz-Krukowska A, Dabrowski M, Bisikiewicz R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1983;31(3):267-91.
101. Slopek S, Kucharewicz-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. VI. Analysis of treatment of suppurative staphylococcal infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1985;33(2):261-73.
102. Slopek S, Kucharewicz-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. V. Evaluation of the results obtained in children. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1985;33(2):241-59.
103. Slopek S, Kucharewicz-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. IV. Evaluation of the results obtained in 370 cases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1985;33(2):219-40.
104. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35(5):569-83.
105. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):e208-e20. 10.1016/s1473-3099(21)00612-5
106. Suh GA, Ferry T, Abdel MP. Phage Therapy as a Novel Therapeutic for the Treatment of Bone and Joint Infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Supplement_5):S407-s15. 10.1093/cid/ciad533

107. Fedorov E, Samokhin A, Kozlova Y, Kretien S, Sheraliev T, Morozova V, et al. Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection. *Viruses*. 2023;15(2). 10.3390/v15020499 PMC9964274
108. Racenis K, Lasis J, Rezevska D, Mukane L, Vilde A, Putnins I, et al. Successful Bacteriophage-Antibiotic Combination Therapy against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Left Ventricular Assist Device Driveline Infection. *Viruses*. 2023;15(5). 10.3390/v15051210 PMC10223274
109. Blasco L, López-Hernández I, Rodríguez-Fernández M, Pérez-Florido J, Casimiro-Soriguer CS, Djebara S, et al. Case report: Analysis of phage therapy failure in a patient with a *Pseudomonas aeruginosa* prosthetic vascular graft infection. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1199657. 10.3389/fmed.2023.1199657 PMC10235614
110. Amankwah S, Adisu M, Gorems K, Abdella K, Kassa T. Assessment of Phage-Mediated Inhibition and Removal of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm on Medical Implants. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2797-811. 10.2147/idr.S367460 PMC9166914
111. Sanchez BC, Heckmann ER, Green SI, Clark JR, Kaplan HB, Ramig RF, et al. Development of Phage Cocktails to Treat *E. coli* Catheter-Associated Urinary Tract Infection and Associated Biofilms. *Front Microbiol*. 2022;13:796132. 10.3389/fmicb.2022.796132 PMC9127763
112. Yerushalm O, Braunstein R, Alkalay-Oren S, Rimon A, Copenhagen-Glazer S, Onallah H, et al. Towards Standardization of Phage Susceptibility Testing: The Israeli Phage Therapy Center "Clinical Phage Microbiology"-A Pipeline Proposal. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Supplement_5):S337-s51. 10.1093/cid/ciad514
113. Yerushalm O, Khalifa L, Gold N, Rakov C, Alkalay-Oren S, Adler K, et al. The Israeli Phage Bank (IPB). *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5). 10.3390/antibiotics9050269 PMC7277922
114. Bosco K, Lynch S, Sandaradura I, Khatami A. Therapeutic Phage Monitoring: A Review. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Supplement_5):S384-s94. 10.1093/cid/ciad497
115. Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak BA, Galluci GO, Att W, et al. Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2023;129(2):293-300. 10.1016/j.jprosdent.2021.05.008

116. Ampadi Ramachandran R, Chi SW, Srinivasa Pai P, Foucher K, Ozevin D, Mathew MT. Artificial intelligence and machine learning as a viable solution for hip implant failure diagnosis-Review of literature and in vitro case study. *Med Biol Eng Comput.* 2023;61(6):1239-55. 10.1007/s11517-023-02779-1
117. Lex JR, Di Michele J, Koucheki R, Pincus D, Whyne C, Ravi B. Artificial Intelligence for Hip Fracture Detection and Outcome Prediction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e233391. 10.1001/jamanetworkopen.2023.3391 PMC10024206 Inc outside the submitted work and serving on the Resident Advisory Board for PrecisionOS Technologies. No other disclosures were reported.
118. Shah AK, Lavu MS, Hecht CJ, 2nd, Burkhardt RJ, Kamath AF. Understanding the use of artificial intelligence for implant analysis in total joint arthroplasty: a systematic review. *Arthroplasty.* 2023;5(1):54. 10.1186/s42836-023-00209-z PMC10623774
119. Ren M, Yi PH. Artificial intelligence in orthopedic implant model classification: a systematic review. *Skeletal Radiol.* 2022;51(2):407-16. 10.1007/s00256-021-03884-8
120. Zhu Z, Ng DWH, Park HS, McAlpine MC. 3D-printed multifunctional materials enabled by artificial-intelligence-assisted fabrication technologies. *Nature Reviews Materials.* 2021;6(1):27-47. 10.1038/s41578-020-00235-2
121. Sermesant M, Delingette H, Cochet H, Jaïs P, Ayache N. Applications of artificial intelligence in cardiovascular imaging. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(8):600-9. 10.1038/s41569-021-00527-2
122. Samant S, Bakhos JJ, Wu W, Zhao S, Kassab GS, Khan B, et al. Artificial Intelligence, Computational Simulations, and Extended Reality in Cardiovascular Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(20):2479-97. 10.1016/j.jcin.2023.07.022
123. Karatzia L, Aung N, Aksentijevic D. Artificial intelligence in cardiology: Hope for the future and power for the present. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:945726. 10.3389/fcvm.2022.945726 PMC9608631
124. Zurabov F, Glazunov E, Kochetova T, Uskevich V, Popova V. Bacteriophages with depolymerase activity in the control of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Sci Rep.* 2023;13(1):15188. 10.1038/s41598-023-42505-3 PMC10499987

125. Solórzano-Requejo W, Aguilar C, Zapata Martínez R, Contreras-Almengor O, Moscol I, Ojeda C, et al. Artificial Intelligence and Numerical Methods Aided Design of Patient-Specific Coronary Stents. Proceedings of the 16th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2023) - Volume 1: BIODEVICES. 2023;SciTePress. 10.5220/0011639000003414 P
126. Sarkar P, Dewangan O, Joshi A. A Review on Applications of Artificial Intelligence on Bionic Eye Designing and Functioning. Scandinavian Journal of Information Systems 2023; 35:1119-27 10.5281/SJIS.775137.
127. Gobierno de España, Pública. MplTDyIF. Principios FAIR: Buenas prácticas para la gestión y administración de datos científicos | datos.gob.es. Available at: <https://datosgob.es/noticia/principios-fair-buenas-practicas-para-la-gestion-y-administracion-de-datos-cientificos>. 2017.
128. de Pablo JJ, Nicholas E J, MA; W, Chen L-Q, Moore J E, Morgan D, et al. New frontiers for the materials genome initiative. npj Computational Materials 2019;5:Article number: 41 <https://doi.org/10.1038/s41524-019-0173-4>.
129. Mei Y, Saha K, Bogatyrev SR, Yang J, Hook AL, Kalcioglu ZI, et al. Combinatorial development of biomaterials for clonal growth of human pluripotent stem cells. Nat Mater. 2010;9(9):768-78. 10.1038/nmat2812 PMC3388774
130. Hook AL, Chang CY, Yang J, Atkinson S, Langer R, Anderson DG, et al. Discovery of novel materials with broad resistance to bacterial attachment using combinatorial polymer microarrays. Adv Mater. 2013;25(18):2542-7. 10.1002/adma.201204936 PMC3736217
131. Cranford SW, de Boer J, van Blitterswijk C, Buehler MJ. Materomics: an -omics approach to biomaterials research. Adv Mater. 2013;25(6):802-24. 10.1002/adma.201202553
132. Basu B, Gowtham NH, Xiao Y, Kalidindi SR, Leong KW. Biomaterialomics: Data science-driven pathways to develop fourth-generation biomaterials. Acta Biomater. 2022;143:1-25. 10.1016/j.actbio.2022.02.027

133. Xue K, Wang F, Suwardi A, Han MY, Teo P, Wang P, et al. Biomaterials by design: Harnessing data for future development. *Mater Today Bio.* 2021;12:100165. 10.1016/j.mtbiol.2021.100165 PMC8628044 personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.
134. Kerner J, Dogan A, von Recum H. Machine learning and big data provide crucial insight for future biomaterials discovery and research. *Acta Biomater.* 2021;130:54-65. 10.1016/j.actbio.2021.05.053
135. Al-Kharusi G, Dunne NJ, Little S, Levingstone TJ. The Role of Machine Learning and Design of Experiments in the Advancement of Biomaterial and Tissue Engineering Research. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(10). 10.3390/bioengineering9100561 PMC9598592
136. Suwardi A, Wang F, Xue K, Han MY, Teo P, Wang P, et al. Machine Learning-Driven Biomaterials Evolution. *Adv Mater.* 2022;34(1):e2102703. 10.1002/adma.202102703
137. Gómez-Barrena E, N. P-E. Research in Orthopaedics and Trauma. [Internet].. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585952/pdf/Bookshelf_NBK585952.pdf (Acceso 17/3/2024). In: Verhaar JAN, Kjærsgaard-Andersen P, Limb D, Günther KP, Karachalias T, editors. The EFORT White Book: "Orthopaedics and Traumatology in Europe". Lowestoft (UK): : Dennis Barber Ltd; 2021.; 2022.
138. European Union. EU Regulation 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. . Official Journal LEU 552017;. 2017;117:1–175.