

# **TESIS DOCTORAL**

## **PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN MUJERES PORTADORAS DE IMPLANTES MAMARIOS DE SILICONA**

**Tesis presentada por  
Rubén Martínez Castejón  
en Junio 2001**

**Director:**

**Dr. Josep Ordi Ros**

**Codirector:**

**Dr. Moisés Labrador Horrillo**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
VALL D'HEBRON  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A los Doctores Crisol, Alberto Guinot, José Manuel Collado, Pedro Darnell y enfermería de consultas externas del servicio de Cirugía Plástica así como a Montse, secretaria del servicio.

A los Doctores Luis Cabero y García Arumí del Servicio de Oftalmología.

A los Doctores Baselga, Solé, Gallardo y Vera del Servicio de Oncología.

A los Doctores Martín, Hernández, Merino y enfermería del Banco de Sangre.

A los Doctores Pascual, Rodrigo y Rosell así como enfermería del Servicio de Bioquímica, Unidad de Inmunología.

A los Doctores Miguel Vilardell y Josep Ordi, Vicens Fonollosa y Josep Bosh, Albert Selva y Roser Solans del Servicio de Medicina Interna.

A los miembros del laboratorio de investigación en enfermedades autoinmunes, Moisés Labrador, Eva Balada, Fina Paredes, Julieta Villarreal, Segundo Buján y Germán de Tarsio.

A Pilar Roca, profesora de Bioquímica Molecular en la Universidad de la Islas Baleares.

A mis compañeros residentes de la misma sala de Medicina Interna

A Emi, Nieves y Gertra de CCEE del Servicio de Neurología.

A las secretarías de programación de laboratorio de mañana y tarde

Al personal de archivos generales del hospital: Montse y Ana.

A todos los pacientes que de forma voluntaria y desinteresada aceptaron colaborar en el estudio.

A mi familia y amigos por aguantarme hasta el final.

***DEDICO ESTA TESIS***

***A LOS QUE AMAN LA VIDA Y SU BELLEZA Y A LOS QUE SABEN  
ACEPTAR LOS DONES DE DIOS Y POR ELLO A OSCAR WILDE Y A  
OMAR KHAYAM***

***A LOS QUE ME AMAN Y POR ELLO A MIS PADRES Y MIS  
HERMANOS Y TAMBIEN A CHIARA***

***A TODOS LOS QUE ME HAN AYUDADO QUE HAN SIDO MUCHOS  
ESPECIALMENTE AL DOCTOR JOSE ORDI, EL MAGISTER***

***Y A TODOS LOS QUE ME HAN ANIMADO A EMPEZAR Y  
SOBRETUDO A ACABAR ESTE TRABAJO QUE NO HAN SIDO POCOS***

***BARCELONA, JUNIO 2001***

## **ABREVIACIONES**

AcAASS = Anticuerpos Anti antígenos de superficie modificados por la silicona

AETS = Agencia Española de evaluación de Tecnologías Sanitarias

ANA = Anticuerpos antinucleares

Anti La = Anticuerpos anti La

Anti- Ro = Anticuerpos anti Ro

Anti.Scl-70 = Anticuerpos anti Scl-70

Anti-dsDNA = Anticuerpos anti DNA bicatenario

Anti-La = Anticuerpos anti La

Anti-Ro = Anticuerpos anti

Anti-Sm = Anticuerpos anti

Anti-U1-RNP = Anticuerpos anti ribonucleoproteína U1

APA = Anticuerpos Antiacrilamida parcialmente polimerizada

CFA = Adyuvante completo de Freund

Cols = Colaboradores

ELISA = Enzime Immunoabsorbent assay

FDA = Food and drug administration

HLA = Antígeno humano linfocitario

IFA = Adyuvante incompleto de Freund

IFI = Inmunofluorescencia indirecta

IgG = Inmunoglobulina G

RR = Riesgo relativo

VSG = Velocidad de sedimentación globular

**PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN MUJERES  
PORTADORAS DE IMPLANTES MAMARIOS DE SILICONA**

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
<b>1.INTRODUCCION.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 INTRODUCCION HISTORICA. MAMOPLASTIA DE AUMENTO Y RECONSTRUCTIVA: DE LA ACEPTACION TACITA A LA POLEMICA .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 SILICONA: CONCEPTO E HISTORIA .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 ESTUDIOS EN ANIMALES .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5 CLINICA HUMANA .....</b>	<b>15</b>
<b>1.5.1 MANIFESTACIONES LOCALES Y REGIONALES .....</b>	<b>15</b>
<b>1.5.2 MANIFESTACIONES SISTEMICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>1.5.2.1 SILICONA Y CANCER .....</b>	<b>22</b>
<b>1.5.2.2 SILICONA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.2.2.1 INMUNOGENICIDAD DE LA SILICONA .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.2.2.1 ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS DIFUSAS Y SILICONA .....</b>	<b>25</b>
<b>1.6 SILICONA: AUTOANTICUERPOS. ANTICUERPOS ANTISILICONA.....</b>	<b>31</b>
<b>1.7 TRATAMIENTO .....</b>	<b>34</b>
<b>2. OBJETIVOS: PRINCIPALES. SECUNDARIOS .....</b>	<b>36</b>
<b>3. MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 PACIENTES.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 METODOS .....</b>	<b>38</b>

<b>3.3 DESCRIPCION DE LA TECNICA DE DETECCION DE ANTICUERPOS ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA SILICONA (DIMETILPOLISILOXANO).....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.1 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA SILICONA (DIMETILPOLISILOXANO).....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.2 INMUNOBLOT PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA POLIDIMETILSILOXANO INMOVILIZADO EN PAPEL DE NITROCELULOSA.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA SILICATO SODICO (Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>).....</b>	<b>46</b>
<b>3.5 DESCRIPCION DE LA TECNICA DE DETECCION DE ANTICUERPOS ANTI ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA (APA) .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5.1 INMUNOBLOT PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA INMOVILIZADA EN PAPEL DE NITROCELULOSA .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5.2 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA .....</b>	<b>52</b>
<b>3.6 ANALISIS ESTADISTICO .....</b>	<b>54</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1 DATOS SOBRE LA POBLACION ESTUDIADA .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2 SIGNOS Y SINTOMAS DE CONECTIVOPATIA .....</b>	<b>59</b>
<b>4.3 COMPLICACIONES LOCALES .....</b>	<b>63</b>
<b>4.4 RESULTADOS DE LABORATORIO .....</b>	<b>69</b>
<b>4.4.1 ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (ANTI-TPO Y ANTI-TG).....</b>	<b>69</b>

---

<b>4.4.2 ANTICUERPOS ANTINUCLEARES .....</b>	<b>70</b>
<b>4.4.3 ANTICUERPOS ANTI POLIDIMETILSILOXANO (SILICONA) .....</b>	<b>74</b>
<b>4.4.4 ANTICUERPOS ANTI SILICATO SODICO (Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>).....</b>	<b>74</b>
<b>4.4.5 ANTICUERPOS ANTI ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA (APA) .....</b>	<b>75</b>
<b>5. DISCUSION .....</b>	<b>81</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>98</b>
<b>7. REFERENCIAS.....</b>	<b>101</b>



## **1. INTRODUCCION**

### **1.1 INTRODUCCION HISTORICA.**

#### **MAMOPLASTIA DE AUMENTO Y RECONSTRUCTIVA: DE LA ACEPTACION TACITA A LA POLEMICA**

La silicona (polidimetilsiloxano) se sintetizó por primera vez en 1938. Se consideró un material inerte y bioestable, resistente a los ácidos, a los álcalis y a las temperaturas extremas; no parecía deteriorarse con el tiempo ni adherirse a tejidos por lo que, aparentemente, cumplía las características de un tejido blando sintético ideal. Empezó a utilizarse en cirugía plástica hacia 1947 para evitar la maceración de heridas quirúrgicas en contacto con el agua. Posteriormente se aplicó en la fabricación de catéteres endovenosos, shunts ventrículo-peritoneales, lentes intraoculares, testículos artificiales, prótesis articulares, jeringas, agujas, marcapasos y válvulas cardiacas. Hacia 1940 se inició la práctica de mamoplastia de aumento mediante la inyección directa de silicona hasta que se abandonó la técnica en 1976. La notificación de complicaciones locales y alteraciones del tejido conectivo obligó a buscar un modo de separar la silicona de los tejidos vecinos y evitar su dispersión (Kumagai Y, 1979; Kumagai Y, 1984; Miyoshi K, 1964).

En respuesta a este problema se implantó en 1962 la primera prótesis mamaria de silicona utilizándose desde entonces de forma habitual (Cronin TD, 1964).

Desde 1962 se han implantado más de dos millones de prótesis sólo en EEUU con el convencimiento de que se utilizaba un material inerte y bioestable.

Sin embargo durante los años ochenta empezaron a comunicarse numerosos casos de conectivopatías o reacciones adversas en mujeres portadoras de prótesis de silicona (Utretsky BF, 1979; Van Nunen, SA 1982; Spiera H, 1988; Weisman, MH 1988) de modo que en 1991 la FDA requirió información sobre su seguridad. Tras considerar insuficientes las pruebas de seguridad, en 1992 la FDA ordenó la retirada de los implantes de gel de silicona del mercado y limitó su uso a pacientes que colaboraran en ensayos clínicos controlados en casos de reconstrucción tras una mastectomía, corrección de anomalías congénitas y reemplazo del implante en caso de ruptura tras una mamoplastia de aumento (Kessler DA, 1992). Los implantes rellenos de suero fisiológico siguieron utilizándose libremente aunque en 1994 la FDA anunció a las empresas comercializadoras que debían inscribir a pacientes en ensayos clínicos y de laboratorio para determinar la seguridad y efectividad de estos implantes (AETS, 2000).

Se hacía necesario el desarrollo de nuevos estudios clínicos y epidemiológicos más concluyentes. Estudios realizados por Sánchez-

Guerrero y cols. y Gabriel y cols. no observaron un incremento significativo del riesgo de padecer enfermedades definidas o nuevas del tejido conectivo en pacientes expuestas a implantes de silicona (Gabriel SE, 1994; Sánchez-Guerrero J, 1995).

Sin embargo los diferentes estudios realizados no descartan la existencia de un riesgo pequeño o moderado ni estudian la incidencia de manifestaciones locales. Tampoco parece aumentado el riesgo de neoplasia de mama. (Deapen DM, 1992; Berkel H, 1992).

Estas conclusiones se contradicen con la opinión de un grupo de médicos basada en series de casos donde sus pacientes portadoras de prótesis de silicona presentan un conjunto de signos y síntomas que podrían constituir una nueva enfermedad relacionada con el uso de los implantes de silicona. Llamam a esta enfermedad siliconosis o enfermedad relacionada con la silicona. (Solomon G, 1994; Borenstein D, 1994; Freundlich B, 1994; Vasey FB, 1994).

## **1.2 SILICONA: CONCEPTO E HISTORIA**

El silicio es un elemento de la tabla periódica con número atómico 14 y número másico 28. Es sólido y cristalino y es el elemento más abundante de la corteza terrestre. El sílice es dióxido de silicio, con fórmula  $\text{SiO}_2$ . Forma parte de la arena y el cuarzo mineral. La silicona es un polímero sintético orgánico integrado por monómeros de dimetilsiloxano. Estos monómeros

contienen átomos de silicio, oxígeno y grupos metilo y se combinan para formar el polidimetilsiloxano o silicona. Su fórmula molecular general es  $R_2SiO$  donde R son cadenas laterales que contienen carbono. Los geles de los implantes generalmente se componen de dimetilsiliconas, variando la formulación según la composición de R y la longitud de la cadena principal. Según el grado de polimerización y de ramificación adoptará estado líquido oleoso (cadenas lineales), gelatinoso (polímeros ramificados) o sólido (largas cadenas modificadas por temperatura) (Kossovsky N, 1994).

Hay que tener en cuenta que los polímeros de silicona pueden contener múltiples contaminantes como sílice, platino, polímeros de bajo peso molecular y otros (Braley S, 1970; Picha GJ, 1991).

La familia de los implantes mamarios dista mucho de ser homogénea. Existen cientos de modelos diferentes. Podemos distinguir según su fabricación al menos cuatro tipos de implantes:

- 1) Cápsula de silicona rellena de suero fisiológico.
- 2) Cápsula de silicona rellena de gel de silicona
- 3) Cápsula de silicona, rellena de gel de silicona, rodeada de capa de 1 mm de poliéster de poliuretano.
- 4) Cápsula interna de silicona rellena de gel de silicona rodeada por otra cápsula llena de suero salino (también llamada de doble luz). La cápsula es de un elastómero de silicona y puede ser de superficie lisa o rugosa (Kossovsky N, 1994).

Cronológicamente podemos hablar de al menos tres generaciones de prótesis de silicona:

- Primera generación: (1960-1975) Compuestos por gel denso de silicona y cápsula gruesa de superficie lisa. Tasa de ruptura baja pero tasa alta de difusión del gel y de contractura capsular.
- Segunda generación (1975-1985): Fina cápsula de silicona. Elevada tasa de difusión y de ruptura.
- Tercera generación (1985-): Cápsula gruesa de silicona rugosa.

Los implantes de gel de silicona son los más difundidos. Los implantes recubiertos de poliuretano fueron usados desde 1971 en un intento de reducir los episodios de contractura hasta su retirada del mercado en 1991 por miedo a la degradación del poliuretano en 2,4-tolueno diamina, que se ha demostrado carcinogénico en animales (Chan SC, 1991). Sin embargo un estudio reciente ha descartado efectos carcinogénicos de este tipo de implantes en mujeres (AETS, 2000).

### **1.3 ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS**

Los estudios epidemiológicos sobre las potenciales complicaciones asociadas al uso de implantes de silicona se han concentrado en su relación con las enfermedades autoinmunes y el cáncer. La mayoría son estudios observacionales, de cohortes y de casos y controles. En cambio

aunque son mucho más frecuentes las complicaciones locales como contractura mamaria, rotura protésica o dolor mamario, éstas han sido poco valoradas en estudios controlados. Algunos de estos estudios presentan defectos metodológicos como diseños retrospectivos no controlados, tamaño pequeño de la muestra, importante pérdida de seguimiento o poder estadístico inadecuado. (Destouet JM, 1992; Harris KM, 1993; de Camara DL, 1993; Peters W, 1993; Robinson OG, 1995).

Los estudios sobre la asociación del uso de implantes mamarios a conectivopatías definidas no hallan un riesgo importante si bien éste no es nulo y no excluyen totalmente el riesgo de enfermedades del tejido conectivo no definidas (Weisman MH, 1988; Wigley FM, 1992; Dugowson CE, 1992; Schusterman MA, 1993; Gabriel SE 1994; Giltay EJ, 1994; Strom BL, 1994; Wells KE, 1994; Hochberg MC, 1996; Burns CG, 1996; Englert HJ, 1994; Sánchez-Guerrero J 1995; Goldman JA, 1995; Hennekens CH, 1996).

A pesar de la evidencia de asociación con sarcomas en animales (Oppenheimer BS, 1953; Lilla JA, 1976; Brand KG, 1980; Brand KG, 1988) la exposición a implantes de silicona no parece aumentar la frecuencia de cáncer de mama en humanos. Sin embargo hay que tener en cuenta que la mayoría de población estudiada es premenopáusica y que no se ha investigado con profundidad la coexistencia de tumores de otras localizaciones (Deapen DM, 1992; Berkel H, 1992; Petit JY, 1994).

Por otra parte algunos autores comunican la dificultad de efectuar un screening mamográfico correcto en portadoras de implantes (Silverman GS, 1996).

En la comunicación de complicaciones locales existe una gran diversidad en los resultados proporcionados en series de casos más que en estudios controlados. (Destouet JM, 1992; Harris KM, 1993; de Camara DL, 1993; Peters W, 1993; Robinson OG, 1995).

La incidencia de rotura o rezume de silicona a través de las prótesis varía según las series desde el 5% (Destouet JM, 1992) hasta el 71 % (Robinson OG, 1995). Todos los estudios coinciden en que la edad del implante es un factor determinante en la asignación del riesgo de rotura. En este sentido, Robinson aconseja el explante profiláctico a los 8 años del implante (Robinson OG, 1995).

En un estudio prospectivo randomizado, Asplund et al comparan la incidencia de contractura capsular en implantes de silicona y de suero salino. Comunican una frecuencia de contractura grado Baker III-IV del 54% (Asplund L, 1984), resultados similares a los expuestos por Coleman et al en otro estudio randomizado donde compara prótesis de silicona de superficie lisa con otras de superficie rugosa (Coleman DJ, 1991).

En cuanto a la asociación del uso de implantes de silicona a conectivopatías, el análisis realizado por Barbara Silverman et al de la

literatura publicada hasta 1996 permite afirmar que los estudios publicados descartan un riesgo elevado de conectivopatía asociada al uso de implantes de silicona, si bien no lo excluyen completamente. Por otra parte señala los frecuentes puntos débiles en dichos estudios sobretodo debido a los bajos índices de respuesta a los cuestionarios, a muestras demasiado pequeñas y a periodos de seguimiento excesivamente cortos para poner de manifiesto diferencias significativas en las frecuencias de patologías de muy baja incidencia en la población general.

El estudio de Sánchez Guerrero revisó la cohorte del Nurses Health Study en busca de una posible asociación entre conectivopatías definidas o síntomas reumatológicos y el uso de cualquier tipo de prótesis mamaria (Sánchez-Guerrero J, 1995). Se analizaron las historias clínicas de 87501 pacientes recogidas desde 1976 hasta 1990 donde 1183 llevaban implantes. Se identificaron 516 pacientes con conectivopatía definida aunque, de éstas, solo tres eran portadoras de prótesis mamarias. Un grupo de 904 mujeres refirieron tener alguno de la serie de 41 signos, síntomas o alteraciones de laboratorio propios de conectivopatías; de este grupo solo seis pacientes eran portadoras de implantes mamarios. El trabajo concluye descartando un exceso de riesgo de conectivopatía o cualquiera de los 41 síntomas o signos reumatológicos en las pacientes portadoras de prótesis. Sin embargo los autores reconocen que su estudio no puede descartar definitivamente esta asociación dada la baja frecuencia con que se presentan las conectivopatías en la población general.



En este sentido se pronuncian previamente los autores de un estudio retrospectivo de una cohorte de 749 mujeres de Minesota con implantes mamarios comparada con un grupo control de 1498 mujeres seguidas durante una media de 7.8 años. (Gabriel SE, 1994). Estos autores tampoco encuentran una incidencia aumentada de conectivopatía (riesgo relativo de 1.06, CI 0.34 a 2.97). Consideran que solo un estudio multicéntrico con una cohorte prospectiva con 62000 pacientes con implantes comparada con 124000 pacientes sin implantes seguidas durante más de 10 años puede doblar el riesgo relativo en el grupo problema de una entidad con una incidencia anual de 1.6 / 100.000 como la esclerodermia.

El grupo de Hennekens presenta un estudio de cohortes retrospectivo basado en un cuestionario enviado a 1.75 millones de personas de las que seleccionaron a 395.543. De éstas, 10830 eran portadoras de implantes mamarios y 11805 comunicaron haber padecido alguna conectivopatía durante el periodo de estudio (1962- 1991). Describen un riesgo relativo para cualquier tipo de enfermedad del tejido conectivo de 1.24, (CI 1.08 a 1.41) entre las portadoras de implantes mamarios. Al igual que los otros estudios no halla un riesgo elevado de conectivopatía pero no puede descartar un riesgo pequeño (Hennekens CH, 1996).

Los últimos estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohortes continúan sin hallar un riesgo incrementado de conectivopatías

definidas en portadores de prótesis de silicona ni siquiera para la entidad más descrita como es la esclerodermia (Burns CJ 1996, Hochberg MC 1996, Nyren O, 1998, a; Edworthy SM, 1998; Wolfe F, 1999 (b)).

Janowsky et al en un metanálisis en el que incluye nueve estudios de cohortes, nueve de casos y controles y dos cross-sectional, no halla asociación entre implantes mamarios en general ni de silicona en particular con ninguna conectivopatía definida aislada (Artritis reumatoide RR 1.04, Lupus eritematoso sistémico RR 0.65, esclerodermia o esclerosis sistémica RR 1.0 y síndrome de Sjögren RR 1.42). El riesgo relativo (RR) para la combinación de todas las conectivopatías fue de 0.8 con un intervalo de confianza de 0.62 a 1.04 (Janowsky EC, 2000). En el estudio de Nyren et al también se descarta que las portadoras de prótesis tengan un riesgo mayor de padecer enfermedades neurológicas que la población general (Nyren O, 1998,b).

#### **1.4 ESTUDIOS EN ANIMALES**

Con el fin de valorar la seguridad de la silicona inyectada o implantada (rodeada de cápsula) se han llevado a cabo numerosos estudios en animales. Debe destacarse la escasa uniformidad entre estos estudios tanto en el número y tipo de animal empleado (ratas, cobayas, conejos y perros) como en el tiempo de exposición previo al examen histológico (un día a dos

años) y la cantidad de silicona inyectada (0.5 a 540 ml por animal) (Lilla JA, 1976; Andrews JM, 1966; Brody GL, 1968; Nosanchuk JS, 1968).

Se han descrito cambios inflamatorios agudos y crónicos en el lecho tisular donde se había inyectado silicona, en forma de infiltrados de macrófagos, células gigantes de cuerpo extraño, linfocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras colágenas que constituyen granulomas y tejido fibroso cicatricial (Kossovsky N, 1994).

Algunos autores han observado la ingestión de silicona por parte de los macrófagos y la presencia de éstos en múltiples órganos (Silver RM, 1993).

Las prótesis recubiertas de espuma de poliuretano muestran un patrón inflamatorio similar pero con predominio de células gigantes sobre linfocitos y células plasmáticas (Andrews JM, 1966; Brody GL, 1968; Nosanchuk JS, 1968).

En definitiva, la reacción inflamatoria crónica descrita alrededor de los implantes podría describirse como una reacción inespecífica de cuerpo extraño (Coleman DL, 1974; Kossovsky N, 1993, b).

A diferencia de los trabajos que valoran las complicaciones de la silicona inyectada, los que estudian implantes comunican mínima reacción inflamatoria.

Otros estudios han investigado la bioestabilidad de la silicona en los tejidos poniendo en duda esta propiedad tácitamente aceptada (Kossovsky N, 1995).

La conclusión de la mayoría de estudios es que la silicona produce una respuesta inflamatoria con fibrosis y encapsulación a lo largo del tiempo.

Varios autores han documentado el desarrollo de sarcomas en roedores expuestos a implantes plásticos (Oppenheimer BS, 1953; Brand KG, 1980; Brand KG, 1988; Lilla JA, 1976). Hueper documentó el desarrollo de carcinomas y sarcomas en animales con espuma de poliuretano implantada (Hueper WC 1964).

Otros autores en cambio creen que el poliuretano puede tener un efecto inhibitor sobre el desarrollo de sarcomas en roedores (Brand KG, 1980; Brand KG, 1988; Sinclair TM, 1995). Este efecto negativo también ha sido comunicado con implantes de silicona (Su CW, 1995). Conviene destacar que hasta el momento no ha podido demostrarse la asociación de neoplasia y el uso de implantes mamarios de ningún tipo en humanos (Berkel H, 1992; Mc Grath, 1984; Spurgeon D, 1991).

## **1.5 CLINICA HUMANA**

### **1.5.1 MANIFESTACIONES LOCALES Y REGIONALES**

En la práctica de mamoplastia de aumento o reconstrucción con implantes mamarios se ha comunicado complicaciones locales como hematomas, infecciones, contractura o rotura capsular, fuga y migración de contenido protésico.

Estudios recientes indican que por su frecuencia, las complicaciones locales son el principal problema de seguridad asociado al uso de implantes. (AETS, 2000).

La incidencia de endurecimiento mamario sugestivo de contractura oscila entre el 13.6% y el 81% según las distintas series (Redfern AB, 1977; Asplund L, 1984; Burkhardt BR, 1984; Poppi V, 1985; Coleman DJ, 1991; Handel N, 1995). Este puede presentarse meses o años después del implante. Se han hallado cápsulas fibrosas con tejido de granulación entre el 20 y 90 % de prótesis explantadas según las series (Poppi V, 1985; Redfern AB, 1977; Burkhardt BR, 1984).

La severidad de la contractura suele medirse por la clasificación de Baker:

Clase I: La mama aumentada es tan blanda como la no aumentada.

Clase II: La mama aumentada es menos blanda, el implante puede palpase pero no es visible.

Clase III: La mama aumentada es más firme, el implante puede palpase fácilmente y es visible (o se observa una distorsión).

Clase IV: La mama aumentada está firme, dura, sensible, dolorida y fría. La distorsión es acusada.

No siempre coinciden los síntomas con los hallazgos histológicos. Brown et al describen, en un estudio basado en respuestas a cuestionarios, una tendencia significativamente mayor de síntomas compatibles con fibromialgia ( $p = 0.004$ ) u otras conectivopatías (dermatomiositis, polimiositis, tiroiditis de Hashimoto, conectivopatía mixta, fibrosis pulmonar y fascitis eosinofílica), ( $p= 0.008$ ) en mujeres con silicona extracapsular demostrada por resonancia magnética (Brown SL, 2001).

Se ha referido endurecimiento con mínimos cambios histológicos y a la inversa. (Asplund L, 1984; Brandt B, 1984; Solomon G, 1994). En un estudio prospectivo randomizado, Asplund et al comparan la incidencia de contractura capsular en implantes de silicona y de suero salino. Comunican una frecuencia de contractura grado Baker III-IV del 54% (Asplund L, 1984), resultados similares a los expuestos por Coleman et al en otro estudio randomizado donde compara prótesis de silicona de superficie lisa con otras de superficie rugosa (Coleman DJ, 1991).

En un estudio sobre la evolución de 1655 implantes seguidos durante una media de 27.6 meses se halló contractura capsular grado III-IV de Baker en 225 de ellos (13.6%). Comunican que solo los implantes recubiertos de poliuretano reducen significativamente la incidencia de contractura capsular, que el material de relleno o la practica de expansión tisular no aumentan la frecuencia de contractura capsular y que los procedimientos quirúrgicos largos o complicados, la presencia de hematoma y el mayor tamaño de la prótesis sí se asocian a una mayor incidencia de contractura (Handel N, 1995).

Por otra parte la silicona puede escapar a través de la cápsula y alcanzar el tejido circundante. Se ha aceptado al menos dos mecanismos de escape:

1) La producción de una grieta en la cápsula causada por traumatismos secundarios a accidentes, actividad sexual o por yatrogenia (mamografías o capsulotomía cerrada) (Masson CL, 1982; O Neal RM, 1979). La capsulotomía cerrada consistía en aplicar una presión externa para romper la cápsula periprotésica. Sin embargo el progresivo conocimiento del riesgo de rotura del implante llevó a desaconsejar este procedimiento (Brody GS, 1988).

2) La exudación o rezume de silicona a través de la cápsula (Bergman RB, 1979; Mandel MA, 1979; Cohen IK, 1984; Worton EW, 1980). Se trataría de un proceso con tres fases: Primero la cápsula, con afinidad por el gel,

absorbería a éste; segundo, el material absorbido provocaría edema alterando los enlaces no covalentes de los polímeros de la cápsula y creando así una vía de paso a su través; tercero, las macromoléculas anfófilas que en parte componen los tejidos circundantes tenderían a solubilizar las partículas de silicona y a estabilizarlas en el espacio tisular, relativamente hidrofílico. Ambos mecanismos pueden estar relacionados. El paso de gel a través de la cápsula puede alterar su integridad y debilitarla facilitando su rotura con cualquier trauma (Kossovsky N, 1994).

Como ya se ha comentado, la incidencia de rotura o rezume de silicona a través de la prótesis varía desde el 5% (Destouet JM, 1992) al 71 % (Robinson OG, 1995). El patrón principal para la determinación de la incidencia de rotura es el análisis de la prótesis explantada. Todos los estudios coinciden en que la edad del implante es un factor determinante en la asignación del riesgo de rotura (De Camara DL, 1993; Harris KM, 1993).

En este sentido, Robinson aconseja el explante profiláctico a los 8 años del implante. En su estudio, 495 portadoras de prótesis precisaron 300 explantes en los que halló un 51% de rotura franca y un total de 71 % de complicaciones al incluir los episodios de rezume severo. No halló diferencias en la frecuencia de estas complicaciones entre pacientes sintomáticas y asintomáticas (Robinson OG, 1995).



Peters et al analizan 102 explantes y halla un 25% de rotura entre los 2 y 10 años y un 53% entre los 11 y 26 años de antigüedad de la prótesis (Peters W, 1994).

En el estudio de De Cámara et al, se analizan 51 implantes extraídos de 31 portadoras. De éstos, 53% se habían roto y 13% rezumaban gel a pesar de no identificar señal de ruptura. De 23 implantes con periodos de implantación de 10 años o superiores, el 95% estaban rotos o rezumaban (De Cámara DL, 1993). Es importante destacar que la frecuencia de rotura no era diferente en las pacientes sintomáticas respecto a las asintomáticas.

Una vez libre, se ha observado que la silicona tiende a dispersarse a través de tejidos blandos al tórax o al abdomen (Capozzi A, 1978; Delange C, 1978; Foster WC, 1983) o migrar a otros órganos (Bommer J, 1981).

En ocasiones se han descrito grandes acúmulos de silicona tras la ruptura del implante dando lugar a masas o siliconomas (Ben-Hur N, 1965; Savrin RA, 1979).

Algunos estudios han hallado correlación entre la cantidad de silicona extracapsular y la reacción fibrosa vecina. Aunque el mecanismo de diseminación regional es desconocido, se propone la captación por las células inflamatorias y la migración al sistema reticuloendotelial vía circulación linfática o sanguínea. La presencia de partículas de silicona en el

interior de macrófagos y neutrófilos ha sido ampliamente demostrada (Andrews JM, 1966; Ben-Hur N, 1967; Brody GL, 1968). También su presencia en los ganglios linfáticos y en diferentes órganos de la economía (Kircher T 1979; Hausnes RI, 1981; Benjamin E, 1982; Harvey T, 1984).

Para su detección clínica se ha usado resonancia magnética, ultrasonidos o citología con aguja fina y, en el plano histológico, microscopía electrónica de transmisión y espectroscopía de infrarrojos (Tabatowsky K, 1990; Peters W, 1993; Garrido L, 1993).

En resumen, las manifestaciones locorregionales de los implantes de silicona serían la contractura capsular, la fuga periprotésica con formación de siliconomas, la mastitis estéril y la linfadenitis. La presencia de silicona en los ganglios linfáticos puede suponer un estímulo antigénico continuado y ser el primer paso de una respuesta inmune sistémica.

## **1.5.2 MANIFESTACIONES SISTEMICAS**

### **1.5.2.1 SILICONA Y CANCER**

La posible asociación entre silicona y neoplasia se ha planteado tras comunicarse la presencia de cáncer de mama o linfoma en casos aislados (Bower DG, 1969; Digby JM, 1981; Bingham HG, 1988).

Sin embargo varios estudios de cohortes no han encontrado un exceso de riesgo cáncer de mama en pacientes portadoras de prótesis sino incluso una incidencia inferior a la esperada en la población general (Deapen DM, 1986; Berkel H, 1992; Deapen DM, 1997; Kern KA, 1997; Petit JY, 1998).

Otros estudios tampoco hallaron una frecuencia aumentada de cáncer de mama (Mc Grath MH, 1984; Spurgeon D, 1991).

El posible retraso o disminución de la eficacia de la mamografía en el diagnóstico de neoplasia por la presencia de prótesis ha sido sujeto de estudios con conclusiones opuestas (Carlson GW, 1993; Fajardo LL, 1995; Cahan AC, 1995).

## 1.5.2.2 SILICONA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

### 1.5.2.2.1 INMUNOGENICIDAD DE LA SILICONA

La incertidumbre sobre el grado de actividad biológica que pueden tener los diferentes tipos de siliconas y poliuretanos y sus consecuencias a largo plazo ha impulsado la realización de numerosas investigaciones. Un material inerte es aquél que presenta ausencia de reacciones inmunológicas, inflamatorias o tóxicas, resiste el deterioro del tejido del huésped, no altera las proteínas del huésped y no es carcinogénico (Borenstein D, 1994). Si atendemos a la definición anterior la silicona no puede ser considerada un material inerte. Los estudios en animales sobre bioactividad e inmunogenicidad de la silicona sugieren que podría tener actividad antigénica, inmunogénica y/o adyuvante (Klykken PC, 1996).

Un adyuvante es una sustancia que aumenta la respuesta inmune hacia un antígeno de forma no específica. El adyuvante más usado es una emulsión acuosa de diferentes proteínas en medio oleoso, con el antígeno en fase acuosa. Es el llamado *Adyuvante incompleto de Freund (I F A)*. Su capacidad adyuvante aumenta al añadir antígenos microbianos a la mezcla como *Mycobacterium Tuberculosis* formando el *Adyuvante completo de Freund (CFA)*. Su acción se llevaría a cabo actuando como depósito para una estimulación antigénica mantenida gracias a que la emulsión del antígeno es resistente a la dispersión. Además las partículas hidrófobas como *M.*

*Tuberculosis* o poliestireno activarían a los macrófagos que iniciarían una respuesta inmune inespecífica (Naim JO, 1995).

Van Oss et al demostraron que las micobacterias del CFA podían ser sustituidas por otras partículas hidrófobas (partículas de látex de poliestireno) con la misma capacidad adyuvante. Sugieren que estas partículas hidrófobas podrían servir como activador fagocítico de los macrófagos y aumentar su capacidad presentadora del antígeno. Además estas partículas adsorben moléculas antigénicas y por lo tanto ellas mismas actúan como presentadoras del antígeno. Por ello resulta razonable pensar que la silicona, altamente hidrófoba puede poseer cierta capacidad adyuvante (Van Oss CJ, 1976). En este sentido Naim demostró que:

- 1) El gel de silicona es un potente adyuvante de la inmunidad humoral, superior al adyuvante completo de Freund.
- 2) Es un débil adyuvante de la inmunidad celular.
- 3) Es capaz de inducir autoanticuerpos contra tiroglobulina y colágeno heterólogo de rata aunque no consigue inducir tiroiditis autoinmune ni artritis (Naim JO, 1993; Naim JO 1995).

Contrariamente Chang, utilizando células tumorales de rata EL4 como antígeno, sólo consiguió observar una escasa respuesta humoral y celular (Chang Y, 1993).

Naim propone como explicación que el gel de silicona puede no potenciar la respuesta inmune frente a un antígeno moderadamente fuerte y en cambio sí frente a varios antígenos débiles (albúmina, tiroglobulina, colágeno bovino) (Naim JO, 1995).

Kamel et al en un análisis inmunohistoquímico de las poblaciones celulares halladas alrededor de prótesis explantadas solo consiguen confirmar un proceso inflamatorio leve con progresión a fibrosis y calcificación con el tiempo. Hallaron correlación estadística entre el grado de contractura capsular (clasificación de Baker) y positividad para CD3/CD68. (Kamel M, 2001).

#### **1.5.2.2.2 ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS DIFUSAS Y SILICONA**

Entre 1950 y 1970 era frecuente en Japón la práctica de mamoplastia de aumento mediante la inyección de la fórmula Sakurai, un compuesto de polidimetilsiloxano en un 99% y ácidos grasos. Desde entonces se han publicado numerosos casos de enfermedades del tejido conectivo asociadas a la inyección de silicona o parafina (Kumagai Y, 1984).

Con relación al uso de prótesis de silicona se han reportado casos aislados o series de casos con morfea, esclerodactilia, esclerodermia difusa, fascitis eosinofílica y también afectación muscular, pulmonar, renal y

gastrointestinal y neurológica (Silver RM, 1993; Love LA, 1992). La esclerodermia ha sido la entidad más frecuentemente descrita (Spiera H, 1988; Bronzena SJ, 1988; Solomon G, 1994) junto con el síndrome de Sjögren (Van Nunen SA, 1982; Kumagai Y, 1984; Byron MA, 1984; Spiera H, 1988).

En una revisión de 1994 Sánchez Guerrero describe desde 1964 hasta 1993 un total de 352 mujeres, 53 de ellas portadoras de silicona inyectada y las otras 299 portadoras de implantes mamarios, con enfermedades del tejido conectivo o manifestaciones reumáticas. La esclerodermia, con 39 casos, fue la entidad más frecuentemente descrita. También refieren artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis, dermatomiositis, síndromes de superposición y síndrome antifosfolípido. También hallan casos de síndrome de Sjögren y osteoartritis sin especificar los criterios diagnósticos. Un grupo de 221 pacientes fue clasificado como enfermedad adyuvante humana por la presencia de artralgias, mialgias y alteraciones de laboratorio que no encajaban en ningún diagnóstico definido (Sánchez Guerrero, 1994). La falta de criterios diagnósticos precisos hace difícil etiquetar a los pacientes con este término, y ha sido aconsejado su abandono por algunos autores (Brody GS, 1992).

En este sentido Wolfe publicó un estudio basado en cuestionarios de 910 pacientes con fibromialgia cuyos síntomas no diferían de los atribuidos a la enfermedad relacionada con el uso de la silicona o enfermedad adyuvante humana. El 37.2% de los pacientes referían artralgias, mialgias, síndrome



seco, rash atípico y síntomas de neuropatía periférica y el 55.2% referían 4 de estos síntomas (Wolfe F, 1999; a).

Sin embargo otros autores defienden la posibilidad de esta nueva enfermedad y describen un total de 376 pacientes que presentan fatiga crónica, mialgias, artralgias, artritis, adenopatías, fenómeno de Raynaud, alopecia, fiebre, erupción cutánea, xerostomía, disfunción cognitiva, disfunción vesical, neuropatía, velocidad de sedimentación elevada, factor reumatoide positivo y anticuerpos antinucleares. Consideran a este conjunto de signos y síntomas como una entidad propia y la denominan siliconosis. (Borenstein D, 1994; Freundlich B, 1994; Solomon G, 1994; Vasey FB, 1994; Vasey FB, 1995)

(Véase resumen en tabla I).

**Tabla I: Resumen de manifestaciones clínicas de enfermedades sistémicas en mujeres expuestas a implantes de silicona**

	Vasey n=50	Solomon n=176	Freunlich n=50	Borenstein n=100	TOTAL 376 (%)
FATIGA	42	135	44	91	312 (83%)
MIALGIAS	42	42	37	62	183 (49%)
ARTRALGIAS	30	98	37	69	234 (62.2%)
ARTRITIS	21	NO	21	21	63/200 (31%)
ADENOPATIA	19	NO	22	30	71/200 (35%)
RAYNAUD	7	42	17	8	74 (20%)
ALOPECIA	NO	71	19	35	125/326(38%)
FIEBRE	5	NO	13	31	49/200 (24%)
RASH	5	81	18	15	119 (36%)
XEROSTOMIA	NO	93	25	26	144/326(44%)
DISFUNCION COGNITIVA	NO	114	NO	13	127/276(46%)
VSG ALTA	7/40	57/176	4/50	14/76	82/342 (24%)
FACTOR REUMATOIDE	5/33	5/176	10/50	9/71	29/330 (9%)
ANA +	11/41	44/176	10/50	22/84	87/351(25%)

ANA POSITIVO: Títulos > 1/40 (Hígado de rata congelado)

En la serie de Solomon describe 176 pacientes con tiempo medio desde el implante de 8.9 años. Se halla describe fatiga crónica en el 77% de pacientes, disfunción cognitiva (65%), artralgias (56%), boca seca (53%), ojo seco (50%), alopecia (40%), disfagia (35%), telangiectasias (60%), túnel carpiano (47%), engrosamiento glandular lagrimal (26%), tiroideo (21%) y parotídeo (18%), contractura capsular (73%) y en el 25% anticuerpos antinucleares. Considera que se trata de una entidad que aparece con mayor frecuencia en pacientes con rotura o contractura capsular, dominada por la fatiga y un síndrome seco con características propias (Solomon G, 1994).

En este sentido, en su serie de 50 portadores de prótesis de silicona, Freundlich et al, describen ojo seco en el 52% y xerostomía en el 54%. El test de Schirmer fue positivo en el 42% de 31 test practicados. Los ANA y el factor reumatoide fueron positivos en el 25% y 20% respectivamente con predominio de patrón moteado. Solo un paciente fue anti- Ro positivo y ninguno anti La, anti Sm o anti U1-RNP. La biopsia labial practicada a cinco pacientes mostró en todos los casos un infiltrado de células mononucleares. A diferencia de los cambios habitualmente observados en pacientes afectos del síndrome de Sjögren, se observó un predominio de células CD 68 de la estirpe monocito-macrófago y células HLA-DR positivas en lugar de infiltrados de CD4 como es habitual. Por todo ello el autor habla de un síndrome de Sjögren diferente del típico donde los ANA, el factor reumatoide

y los anticuerpos anti Ro son positivos y se acompaña de hipergammaglobulinemia policlonal (Freundlich, 1994).

Las enfermedades del tejido conectivo también se han descrito en pacientes con implantes de suero fisiológico y con implantes de silicona en otras localizaciones (mandíbula, pared torácica). Además de enfermedades reumatológicas la silicona se ha asociado a otras manifestaciones sistémicas como neumonitis aguda, enfermedad granulomatosa diseminada, hepatitis granulomatosa, o edema pulmonar (Celli B, 1978; Chastre J, 1983; Silver RM, 1993). En estos casos se observó silicona en muestras de sangre, orina y en macrófagos obtenidos por lavado broncoalveolar (Silver RM, 1993).

Los shunts ventrículo-peritoneales, prótesis de silástico y máquinas de diálisis también han sido relacionados con manifestaciones locales en forma de fibrosis y reacciones granulomatosas generalizadas (Goldblum RM, 1992).

## 1.6 SILICONA: AUTOANTICUERPOS. ANTICUERPOS ANTISILICONA

Se han descrito múltiples autoanticuerpos tanto en pacientes portadoras de implantes como tras inyecciones de silicona. La mayoría ocurren en pacientes que han desarrollado conectivopatías definidas. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide han sido los más ampliamente reportados predominando el patrón moteado en inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Press RI, 1992). Aunque también se han observado otros patrones de IFI como el patrón homogéneo, anticentrómero, nucleolar, anticitoplásmico y antimitocondrial (Cuellar ML, 1995).

Los anti-dsDNA, anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-Ro, anti-La, anti.Scl-70 y anti PM/Scl se hallan en baja frecuencia (Zandman-Goddard, 1999).

En el trabajo de Cuéllar et al investigan la presencia de anticuerpos antinucleares en 813 pacientes sintomáticas portadoras de prótesis de silicona comparadas con un grupo control (Cuéllar ML, 1995). Mediante inmunofluorescencia indirecta con Hep 2 hallan un 57% de anticuerpos antinucleares positivos, considerando positivas diluciones a partir de 1/40, como recomiendan otros autores (Molden DP, 1984).

En otras series la frecuencia de antinucleares positivos varía desde el 22% hasta el 79% mediante IFI. (Press RI, 1992; Bridges AJ, 1993; Cuéllar ML, 1993; Solomon G, 1994; Borenstein D, 1994).

La posibilidad de que la silicona generara anticuerpos contra sí misma o contribuyera a la producción de autoanticuerpos contra proteínas del plasma ha sido estudiada por varios autores. Goldblum et al demostraron la presencia de anticuerpos antisilicona en portadores de shunts ventrículo-peritoneales (Goldblum RM, 1992). Kossovsky et al demostraron anticuerpos IgG contra fibronectina y fibrinógeno desnaturalizados por la silicona en sangre periférica de un 15% de 250 pacientes con implantes mamarios. Proponen que la silicona tras unirse a proteínas plasmáticas gracias a su alta hidrofobia podría modificar la estructura espacial de éstas convirtiéndolas en neoantígenos. Posteriormente los anticuerpos formados tendrían reactividad cruzada frente a otras proteínas convirtiéndose en autoanticuerpos (Kossovsky N, 1993, a).

Estos anticuerpos dirigidos contra proteínas modificadas por la interacción con la superficie de la silicona han sido llamados anticuerpos con reactividad frente a antígenos asociados a la superficie de la silicona (AcAASS). Kossowsky et al estudian mediante un ELISA en fase sólida la frecuencia de estos autoanticuerpos (concretamente usando como antígenos la fibronectina, el fibrinógeno, el colágeno I y III, la insulina y la mielina) en 1365 sueros de seis grupos de población: 245 controles, 575 portadoras de prótesis con síntomas, 457 portadoras de prótesis con historia desconocida, 19 pacientes con esclerodermia sin prótesis, 50 pacientes con artritis reumatoide sin prótesis y 19 pacientes con lupus eritematoso sin prótesis). Observan diferencias cuantitativa y cualitativamente significativas

entre el grupo de pacientes protésicas sintomáticas y los otros grupos, tanto con las portadoras de prótesis asintomáticas como con las conectivopatías definidas (Kossowsky N, 1996).

En este sentido Teuber et al observaron anticuerpos contra colágeno tipo I nativo y modificado por calor hasta en un 26% de pacientes con prótesis (Teuber S, 1993).

Wolf et al demuestran anticuerpos IgG antisilicona elevados de forma significativa especialmente en pacientes con fuga o rotura de prótesis (Wolf LE, 1993). Tenenbaum descubre la presencia de anticuerpos con mayor afinidad por neoantígenos en pacientes con implantes que en sus controles (Tenenbaum SA, 1997).

Basándose en la similitud estructural de la silicona con los silicatos y en el conocimiento que los silicatos pueden inducir la producción de interleukina 1 en monocitos y macrófagos presentadores de antígeno (Dinarello, 1978), Shen et al diseñaron un estudio de enzimoimmunoensayo donde detectaron un 30% de positividad para IgG contra silicato sódico unido a albúmina bovina en un grupo de 40 portadoras de prótesis de silicona sintomáticas (no especifican los síntomas), frente a un 9% en 91 portadoras asintomáticas, un 5% en 20 pacientes con lupus eritematoso sistémico, un 2% en 50 controles sanos y un 0% en 32 pacientes con síndrome de Sjögren, esclerodermia o artritis reumatoide (Shen G, 1996).

La relación entre el sistema HLA y la presencia de síntomas en portadores de silicona ha sido valorada en el estudio de Young et al. Dos grupos de pacientes sintomáticas y asintomáticas con prótesis se compararon con voluntarias sanas y con un grupo de pacientes con fibromialgia. El 68% de mujeres sintomáticas con prótesis y el 65% de fibromiálgicas resultaron positivas para HLA DR53, con diferencias significativas respecto a las asintomáticas (35%) y voluntarias sanas (52%). El grupo de pacientes sintomáticas presentaba además una frecuencia significativamente mayor de HLA DQ1 y la presencia de anticuerpos antilinfocito B en un 42% (Young VL, 1995).

## **1.7 TRATAMIENTO**

La Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva ha definido una serie de indicaciones de extracción de las prótesis: la rotura del implante, la infección, la extrusión, el siliconoma, el dolor mamario, la contractura la capsular dolorosa, la malposición, el temor del paciente, la presencia de síntomas o signos sistémicos atribuibles al implante y la interferencia con el diagnóstico de neoplasia mamaria.

La incidencia de complicaciones en una serie de 180 explantes fue escasa, siendo la formación de hematomas o seromas, la pérdida de sensibilidad cutánea y la distorsión de la forma mamaria las complicaciones más frecuentes (Friedman RJ, 1994). La extracción de la prótesis puede ir seguida de mastopexia o lifting mamario o bien colocar otro implante relleno



de suero fisiológico. Otras opciones en postmastectomizadas incluyen la reconstrucción con tejido autólogo proveniente de la espalda, abdomen o glúteo.

En un estudio de donde se valoraba el impacto estético de 85 explantes, llegaron a la conclusión que la retirada de la prótesis seguida de mastopexia era lo que tenía mayor aceptación estética (Netscher DT, 1997).

En cuanto a la satisfacción sobre los resultados se observa bastante tolerancia a la presencia de contractura incluso de grado avanzado (Baker III-IV). En un estudio el 85% de las mujeres parecía estar satisfecha con sus implantes pese a que el 35% había padecido una contractura severa (Gylbert LO, 1990).

Dado que la relación de la silicona con conectivopatías no ha sido demostrada resulta difícil afirmar que la extracción de las prótesis influya en el curso de dichas enfermedades. Sin embargo algunos autores comunican remisión o mejoría sintomática tras la extracción de las prótesis de mama o de otras localizaciones (Utretsky BF 1979; Silver RM, 1993; Borenstein D, 1994; Vasey FB, 1994; Solomon, 1994) y uno de ellos concluye que a las pacientes sintomáticas debería retirárseles los implantes sin volvérselos a poner (Vasey FB, 1995).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 PRINCIPALES**

- Estudio de la prevalencia de síntomas y signos de enfermedad autoinmunitaria y autoanticuerpos en mujeres portadoras de prótesis de silicona en nuestro entorno comparado con un grupo control.
- Desarrollo de un enzimoimmunoanálisis y un inmunoblot para detectar anticuerpos antisilicona o equivalentes (antipolímeros de acrilamida parcialmente polimerizada).
- Determinación de la especificidad de los anticuerpos antisilicona. Estudio de los mismos en otras enfermedades autoinmunes.

### **2.2 SECUNDARIOS**

- Investigación de la prevalencia de complicaciones locales en la subpoblación de pacientes mastectomizadas reconstruidas en comparación con la subpoblación de portadoras de implantes por motivos estéticos.

### **3. MATERIAL Y METODOS**

#### **3.1 PACIENTES**

La población a estudiar se definió como todas mujeres que constaran en el archivo general del Hospital Valle Hebron y del Servicio de Cirugía Plástica que hubiesen sufrido el procedimiento de reconstrucción mamaria, uni o bilateral, mediante implantes rellenos de gel de silicona o de suero fisiológico. Para este fin se procedió a una revisión de los archivos desde el 1 de enero de 1980 hasta el 31 de diciembre de 1995 y se citó a las pacientes por correo para una revisión en las consultas del Servicio de Cirugía Plástica.

Se diseñaron dos grupos control; uno de mujeres mastectomizadas por cáncer sin reconstrucción o reconstruidas con tejidos autólogos con el objetivo de aparearlas por tiempo de evolución desde la mastectomía; otro de población sana con el objetivo de aparearlas por edad con el grupo de estética. De acuerdo con el Servicio de oncología y a través de los archivos generales del Hospital Valle Hebron se identificaron 400 pacientes mastectomizadas que se citaron telefónicamente a las consultas externas. El otro grupo control se obtuvo a partir de donantes voluntarios del Banco de Sangre que fueron entrevistadas personalmente.

### **3.2 METODOS**

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica detallada sobre signos y síntomas de enfermedad autoinmunitaria o colagenosis así como una exploración física según se expone en el cuadro 2 y una extracción sanguínea mediante venopunción y el suero extraído mediante centrifugación fue conservado a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su uso.

Para definir las conectivopatías se utilizaron los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) para lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis y el síndrome de Sjögren. La valoración clínica fue realizada siempre por los mismos médicos (un internista y un cirujano plástico).(ver cuadro 1)

**Cuadro 2: Descripción del protocolo de anamnesis y exploración****VALORACIÓN MEDICA**

**Antecedentes** familiares y personales de enfermedad autoinmune sistémica u organoespecífica

**Antecedentes** personales de enfermedades por aparatos y sistemas

**Anamnesis:** Fiebre, astenia, pérdida de peso, parestesias, mialgias, fenómeno de Raynaud, xerostomía, xeroftalmía, síndrome depresivo y pérdida de peso.

**Exploración física:** Adenopatías, artritis, úlceras orales, alopecia, bocio, nódulos tiroideos, pleuritis, pericarditis, lesiones neurológicas, cutáneas y oculares.

**VALORACIÓN QUIRÚRGICA****Fecha de intervención**

**Prótesis:** Tipo/Forma/Perfil/Volumen/Relleno/Abordaje/lugar de colocación

**Tratamiento postoperatorio inmediato:** Antibioticoterapia si/no. Drenajes si/no

**Complicaciones:** Hematoma/Seroma /Infección /Rechazo

**Tratamiento postoperatorio tardío:** Masajes/Ultrasonidos/Presoterapia

**Reintervención:** Recambios/Recolocación

**Exploración:** Sintomatología/Simetría/Palpación

**Resultados:** Satisfacción del Cirujano/Satisfacción del paciente

El estudio de autoanticuerpos consistió en la determinación de los anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta sobre cortes criostáticos de tejido de rata (hígado, riñón y mucosa gástrica). Con esta técnica se valoraron los ANA, anti LKM, anti mucosa gástrica y anti músculo liso. Se consideraron positivos valores de dilución  $f1/40$ . Los sueros positivos se titularon hasta una dilución de 1/1280. Los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antimicroperoxidasa) se realizaron por técnica de ELISA comercial. Se consideraron positivos valores de dilución  $f 200$  UI/mL según las indicaciones del fabricante. En las pacientes ANA positivo se determinó los anticuerpos anti dsDNA, anti Jo1, anti Scl 70 y los ENAs anti Ro, anti La, anti Sm y anti U1-RNP mediante un preparado comercial para ELISA. Se determinaron también las fracciones C3 y C4 del complemento, inmunoglobulinas y factor reumatoide mediante nefelometría.

Para las anteriores determinaciones contamos con la colaboración del Servicio de Bioquímica, Sección de Inmunología del Hospital Valle Hebron.

También a partir de la seroteca se determinó en todos los sueros los anticuerpos antisilicona y anticuerpos antipolímeros de acrilamida según las técnicas descritas a continuación. Se consideraron positivos valores a partir de dos o más desviaciones standard del valor promedio obtenido en los controles negativos.

A partir del trabajo de Shen et al ( Shen GQ, 1996) se reprodujo un test de ELISA para la detección de anticuerpos antisilicato sódico que se describe a continuación.

Para valorar la especificidad de los anticuerpos antisilicona, se determinaron éstos en sueros de mujeres sin prótesis y en pacientes con otras patologías autoinmunes definidas, como lupus sistémico, esclerodermia y síndrome de Sjögren primario de los que disponemos en el Servicio de Medicina Interna.

### **3.3 DESCRIPCION DE LA TECNICA DE DETECCION DE ANTICUERPOS ANTI SILICONA (DIMETILPOLISILOXANO)**

#### **3.3.1 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA SILICONA (DIMETILPOLISILOXANO).**

##### **3.3.1.1 REACTIVOS**

###### **3.3.1.1.1. - POLIDIMETILSILOXANO:**

Polidimetilsiloxano 100 cs (SIGMA).

###### **3.3.1.1.2 TAMPON DE LAVADO**

PBS+Tween-20 0.3% (300µl de Tween-20 en 100ml PBS)

### 3.3.1.1.3 TAMPON BLOQUEO Y DILUCION SUEROS

PBS+Tween-20 0.3%+ leche desnatada al 3% + albúmina Bovina 2 %.

### 3.3.1.1.4 ANTI-IgG HUMANA MARCADA CON FOSFATASA ALCALINA (Sigma:

fracción F(ab)<sub>2</sub> anti- IgG humanas obtenidas en conejo) Se emplean diluidas a 1/2000 con el tampón de bloqueo diluido 1/2 en PBS.

### 3.3.1.1.5 SUSTRATO DE FOSFATASA ALCALINA (pNPP)(SIGMA)

Se prepara antes de la reacción y se guarda resguardado de la luz.

## 3.3.1.2 REALIZACION DE LA TECNICA

- Del antígeno polidimetilsilosano, se emplean 100 µl /pocillo para unir el antígeno a la placa.
- Se incuba durante toda la noche a 4° C.
- Se bloquea con 300 µl /pocillo de la solución PBS-Tween-leche 3%, albúmina 2%, para bloquear los restantes grupos reactivos.
- Se incuba 2h a temperatura ambiente.
- Se lava la placa con PBS+TWEEN (0,3%) tres veces.



- Se incuban un suero control negativo y los sueros problema a una dilución 1/100 por duplicado con el TAMPON DILUCION. Los sueros deben ir por duplicado 100 µl /pocillo. No se utilizó suero control positivo porque no disponíamos del mismo y no fue posible obtener uno de los descritos en la literatura.
- INCUBACION a 37°C 1<sup>h</sup> 30'.
- LAVADO siete veces (PBS+TWEEN) durante 30 min. aproximadamente.
- INCUBACION 50 µl/pocillo Anti-IgG humana F(ab)'2 (1/2000 en tampón de bloqueo 1/2 en PBS) marcada con fosfatasa alcalina. La incubación se realiza a 37°C 1<sup>h</sup> 30'.
- LAVADO. Se lava (PBS+TWEEN 0'3%) durante 30' aproximadamente con cinco cambios, el último lavado se realiza con PBS.
- REACCION FOSFATASA. Se ponen 50 µl de la solución y el tiempo de reacción son 30 min. (observar como va la reacción).
- LECTURA COLORIMETRICA a 405 nm en lector ELISA MULTISCAN.

### **3.3.2 INMUNOBLOT PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA POLIDIMETILSILOXANO INMOVILIZADO EN PAPEL DE NITROCELULOSA.**

#### **3.3.2.1 REACTIVOS**

3.3.2.1.1. POLIDIMETILSILOXANO 100 cs (SIGMA)

3.3.2.1.2.- TAMPON DE LAVADO

PBS+Tween-20, 0.3% (300µl de Tween-20 en 100ml PBS)

### 3.3.2.1.3.- TAMPON BLOQUEO y DILUCION SUEROS.

PBS+Tween-20 0.3%+ leche de vaca desnatada al 3%+ albúmina Bovina 2%.

### 3.3.2.1.4.- ANTI-IgG HUMANA MARCADA CON FOSFATASA ALCALINA

(Sigma: fracción F(ab)<sub>2</sub> anti- IgG humanas obtenidas en conejo) Se emplean diluidas a 1/2000 con el tampón de bloqueo diluido 1/2 en PBS.

### 3.3.2.1.5.- TAMPON DE REVELADO

BCIP-NBT (SIGMA) en tampón carbonato pH 9,8:

Tampón carbonato: Bicarbonato Na: 8.4g

Cloruro magnésico: 0.2g

H<sub>2</sub>O bd 1litro

### 3.3.2.2 REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

- Preparamos tres tubos de 1.8 ml de H<sub>2</sub>O bd al primero añadimos 200 µl de polidimetil siloxano con lo que conseguimos una dilución 1/10 y hacemos diluciones progresivas con 200 µl de la dilución: 1/100 y 1/1000.
- Con un bastoncillo de algodón mojamos en cada dilución e impregnamos una línea por cada dilución en papel de Nitrocelulosa (Bio Rad).
- Dejamos secar\* y cortamos tiras verticales de 3mm de ancho para incubar los sueros por separado.
- Lavamos dos veces con PBS-Tween (0.3%).
- Bloqueamos con Tampón de bloqueo: PBS -Tween (0.3%) + leche (3%) + BSA (2%) durante 1<sup>h</sup> 30' (2 ml por tira).
- Añadimos los sueros problema a una dilución 1/400 (5 µl) y 1/100 (20 µl) al tampón de bloqueo (2 ml) e incubamos durante 1<sup>h</sup> 30'.
- Lavamos tres veces con PBS-Tween (0.3%) 10 ' cada lavado.
- Incubamos con el Ac secundario anti IgG humana-PA dilución 1/2000 en tampón de bloqueo durante 1<sup>h</sup> 30' (1 ml cada tira).
- Lavamos tres veces con PBS-Tween (0.3%) 10 ' cada lavado.
- Revelamos con BCIP-NBT en tampón carbonato pH 9,8.
- Paramos la reacción sumergiendo las tiras en H<sub>2</sub>O bidestilada.

**\*PROBLEMAS:**

La dilución empleada de polidimetilsiloxano reaccionó con la nitrocelulosa y no se pudo obtener una fase seca. Por ello no pudimos realizar el inmunoblot. Intentamos utilizar como soporte del antígeno membranas de PDVF y placas de sílice para cromatografía en capa fina sin obtener resultados positivos. Por dicho motivo decidimos aplicar la técnica de anticuerpos anti polímero de acrilamida parcialmente polimerizada que se describe en el punto 3.5.

**3.4 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA SILICATO SODICO  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ).**

Basada en la técnica descrita por Shen en Clinical Diagnosis Laboratory and Immunology en 1996 (Shen GQ,1996).

**3.4.1 REACTIVOS****3.4.1.1:-SILICATO SODICO**

Solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$  de Sigma

**3.4.1.2 TAMPON DE LAVADO**

PBS+Tween-20 0.3% (300 $\mu$ l de Tween-20 en 100ml PBS)

**3.4.1.3 TAMPON BLOQUEO Y DILUCION SUEROS**

PBS+Tween-20 0.3%+ albumina Bovina 2 %.

3.4.1.4 ANTI-IgG HUMANA MARCADA CON FOSFATASA ALCALINA (Sigma: fracción F(ab)<sub>2</sub> anti- IgG humanas obtenidas en conejo) Se emplean diluidas a 1/2000 con el tampón de bloqueo diluido 1/2 en PBS.

3.4.1.5 SUSTRATO DE FOSFATASA ALCALINA (pNPP)(SIGMA)

Se prepara antes de la reacción y se guarda resguardado de la luz.

### 3.4.2 REALIZACION DE LA TECNICA

- Se incuba la placa de poliestireno con 200 µl / pocillo de una solución de albumina bovina al 0.5% durante 2 h a temperatura ambiente
- Se procede a lavado tres veces con agua bidestilada.
- La mitad de la placa se incubó con 200 µl / pocillo de una solución de 1 mg de silicato sódico por ml de agua bidestilada, La otra mitad se dejó sin incubar con silicato y se lavó con agua bidestilada (sirvió como control)
- Se incubó durante toda la noche a 37° C
- Se lavó tres veces con agua bidestilada, se dejó secar , y se conservó a -20°C.
- Posteriormente se descongela y se lava la placa con PBS+TWEEN (0,3%) tres veces.
- Se incuban un suero control negativo y los sueros problema a una dilución 1/100 por duplicado con el TAMPON DILUCION. Los sueros deben ir por duplicado 100

µl /pocillo. No se utilizó suero control positivo porque no disponíamos del mismo y no fue posible obtener uno de los descritos en la literatura.

- INCUBACION a temperatura ambiente toda la noche.
- LAVADO cinco veces (PBS+TWEEN) durante 30 min. aproximadamente.
- INCUBACION 50 µl/pocillo Anti-IgG humana F(ab)'2 (1/2000 en tampón de bloqueo 1/2 en PBS) marcada con fosfatasa alcalina. La incubación se realiza a 37°C 1<sup>h</sup> 30'.
- LAVADO. Se lava (PBS+TWEEN 0'3%) durante 30' aproximadamente con cinco cambios, el último lavado se realiza con PBS.
- REACCION FOSFATASA. Se ponen 50 µl de la solución y el tiempo de reacción son 30 min. (observar como va la reacción).
- LECTURA COLORIMETRICA a 405 nm en lector ELISA MULTISCAN.

### **PROBLEMAS**

No se obtuvo ningún resultado positivo.

### **3.5 DESCRIPCION DE LA TECNICA DE DETECCION DE ANTICUERPOS ANTI ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA (APA).**

#### **3.5.1 INMUNOBLOT PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA INMOVILIZADA EN PAPEL DE NITROCELULOSA.**

Basada en la técnica descrita por Tennenbaum SA et al. Lancet 1997; 349: 449-454.

##### **3.5.1.1 REACTIVOS**

###### **3.5.1.1.1. - SOLUCIÓN DE APA:**

Acrilamida /Bisacrilamida 40/1,33 %.....	2.5 ml
H <sub>2</sub> O bidestilada.....	7.34 ml
1 M Tris pH 8.8.....	4.66 ml
Persulfato Amónico 10%.....	150 µl
TEMED (Sigma).....	20 µl

Se deja polimerizar durante 15-20 min y se usa el sobrenadante (APA).

###### **3.5.1.1.2.- TAMPON DE LAVADO**

PBS+Tween-20, 0.3% (300µl de Tween-20 en 100ml PBS)

### 3.5.1.1.3.- TAMPON BLOQUEO y DILUCION SUEROS.

PBS+Tween-20 0.3%+ leche de vaca desnatada al 3% +albumina Bovina 2%.

### 3.5.1.1.4.- ANTI-IgG HUMANA MARCADA CON FOSFATASA ALCALINA

(Sigma: fracción F(ab)<sub>2</sub> anti- IgG humanas obtenidas en conejo) Se emplean diluidas a 1/2000 con el tampón de bloqueo diluido 1/2 en PBS.

### 3.5.1.1.5.- TAMPON DE REVELADO

BCIP-NBT (SIGMA) en tampón carbonato pH 9,8:

Tampón carbonato: Bicarbonato Na: 8.4g

Cloruro magnésico: 0.2g

H<sub>2</sub>O bd 1litro

### 3.5.1.2 REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

- Preparamos tres tubos de 1.8 ml de H<sub>2</sub>O bd al primero añadimos 200 µl del sobrenadante preparado al inicio con lo que conseguimos una dilución 1/10 y hacemos diluciones progresivas con 200 µl de la dilución: 1/100 y 1/1000.
- Con un bastoncillo de algodón mojamos en cada dilución e impregnamos una línea por cada dilución en papel de Nitrocelulosa (Bio Rad).



- Dejamos secar y cortamos tiras verticales de 3mm de ancho para incubar los sueros por separado.
- Lavamos dos veces con PBS-Tween (0.3%).
- Bloqueamos con Tampón de bloqueo: PBS -Tween (0.3%) + leche (3%) + BSA (2%) durante 1<sup>h</sup> 30' (2 ml por tira).
- Añadimos los sueros problema a una dilución 1/400 (5 µl) al tampón de bloqueo e incubamos durante 1<sup>h</sup> 30'.
- Lavamos tres veces con PBS-Tween (0.3%) 10 ' cada lavado.
- Incubamos con el Ac secundario anti IgG humana-PA dilución 1/2000 en tampón de bloqueo durante 1<sup>h</sup> 30' (1 ml cada tira).
- Lavamos tres veces con PBS-Tween (0.3%) 10 ' cada lavado.
- Revelamos con BCIP-NBT en tampón carbonato pH 9,8.
- Paramos la reacción sumergiendo las tiras en H<sub>2</sub>O bidestilada.

## **3.5.2 ELISA PARA DETERMINAR ANTICUERPOS SÉRICOS DIRIGIDOS CONTRA ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA.**

### **3.5.2.1 REACTIVOS**

3.5.2.1.1 Solución de APA (igual que en el apartado 1.1) dilución 1/10, 1/100, 1/1000.

Para el análisis se empleó únicamente la dilución 1/100.

#### **3.5.2.1.2 TAMPON DE LAVADO**

PBS+Tween-20 0.3% (300µl de Tween-20 en 100ml PBS)

#### **3.5.2.1.3 TAMPON BLOQUEO Y DILUCION SUEROS**

PBS+Tween-20 0.3%+ leche desnatada al 3% + albumina Bovina 2 %.

#### **3.5.2.1.4 ANTI-IgG HUMANA MARCADA CON FOSFATASA ALCALINA (Sigma:**

fracción F(ab)<sub>2</sub> anti- IgG humanas obtenidas en conejo) Se emplean diluidas a 1/2000 con el tampón de bloqueo diluido 1/2 en PBS.

#### **3.5.2.1.5 SUSTRATO DE FOSFATASA ALCALINA (pNPP)(SIGMA)**

Se prepara antes de la reacción y se guarda resguardado de la luz.

### 3.5.2.2 REALIZACION DE LA TECNICA

- De la solución de APA previamente preparada, se emplean 100 µl /pocillo para unir el antígeno a la placa.
- Se incuba durante toda la noche a 4° C.
- Se bloquea con 300 µl /pocillo de la solución PBS-Tween-leche 3%, albumina 2%, para bloquear los restantes grupos reactivos.
- Se incuba 2h a temperatura ambiente.
- Se lava la placa con PBS+TWEEN (0,3%) tres veces.
- Se incuban, un suero positivo, un suero negativo y los sueros problema a una dilución 1/100 por duplicado con el TAMPON DILUCION. Los sueros deben ir por duplicado 100 µl /pocillo.
- INCUBACION a 37°C 1<sup>h</sup> 30'.
- LAVADO siete veces (PBS+TWEEN) durante 30 min. aproximadamente.
- INCUBACION 50 µl/pocillo Anti-IgG humana F(ab)'2 (1/2000 en tampón de bloqueo 1/2 en PBS) marcada con fosfatasa alcalina. La incubación se realiza a 37°C 1<sup>h</sup> 30'.
- LAVADO. Se lava (PBS+TWEEN 0'3%) durante 30' aproximadamente con cinco cambios, el último lavado se realiza con PBS.
- REACCION FOSFATASA. Se ponen 50 µl de la solución y el tiempo de reacción son 30 min. (observar como va la reacción).
- LECTURA COLORIMETRICA a 405 nm en lector ELISA MULTISCAN.

### **3.6 ANALISIS ESTADISTICO**

Las diferencias entre los distintos grupos de las variables cuantitativas continuas (edad, tiempo transcurrido desde la mastectomía en los grupos con antecedente de cáncer de mama, tiempo transcurrido desde el implante en los grupos con implantes mamarios) se estudiaron mediante el test de la T de Student.

Las diferencias entre los grupos de las variables cualitativas y cuantitativas discretas se analizaron mediante el test de la  $\chi^2$  corregido para el número de casos mediante el coeficiente de contingencia. El nivel de significación estadística aceptado fue el 5% ( $p < 0.05$ ) asintótica bilateral.

Se analizó el riesgo relativo de las distintas variables mediante regresión logística univariante.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 DATOS SOBRE LA POBLACION ESTUDIADA**

En total fueron identificadas 200 mujeres portadoras de prótesis mamarias de silicona de las cuales 123 entraron en el estudio, lo que significa una respuesta del 61.5%.

En el grupo control, integrado por mujeres mastectomizadas sin prótesis, tras el envío de 400 citaciones se obtuvo 71 pacientes, con una respuesta del 17.75%. El resto de pacientes no pudo ser localizado, había fallecido o rechazó participar en el estudio. El grupo de controles sanos constaba de 53 mujeres sanas donantes de sangre, recogidas del Banco de Sangre del Hospital Valle Hebron.

De este modo entre octubre de 1995 y mayo de 1996 se obtuvo una muestra de 247 individuos, 100 % mujeres. La composición fue de 123 portadoras de prótesis --83 por reconstrucción tras una mastectomía y 40 por motivos estéticos --.y 124 controles --71 mastectomizadas sin prótesis y 53 mujeres sanas.

En el grupo de estética las indicaciones de los implantes fueron agenesias mamarias, dismorfias mamarias y secuelas de quemaduras o mastitis en la infancia.

Como se muestra en la tabla II el total de prótesis analizadas fue de 151, siendo 133 de silicona, 6 de suero fisiológico, 4 de doble luz (silicona + suero) y 8 desconocidas.

El número de prótesis es superior al de pacientes por la necesidad de implantar una prótesis contralateral en algunos pacientes para lograr la simetría deseada.

**Tabla II: Composición de los implantes mamarios en los grupos de estudio**

<b>PACIENTES CON PROTESIS</b>	<b>GRUPO MASTECTOMIA n= 83</b>	<b>GRUPO ESTETICA n= 40</b>	<b>TOTAL n=123</b>
<b>NºDE PRÓTESIS</b>	<b>n= 93</b>	<b>n= 58</b>	<b>n=151</b>
<b>GEL SILICONA</b>	<b>n= 81 (87.1%)</b>	<b>n= 52 (89.65%)</b>	<b>n=133 (88.07%)</b>
<b>SUERO SALINO</b>	<b>n= 4 (4.3%)</b>	<b>n= 2 (3.44%)</b>	<b>n= 6 (3.97%)</b>
<b>GEL +SALINO</b>	<b>n= 3 (3.2%)</b>	<b>n= 1 (1.72%)</b>	<b>n= 4 (2.64%)</b>
<b>DESCONOCIDO</b>	<b>n= 5 (5.7%)</b>	<b>n= 3 (5.17%)</b>	<b>n= 8 (5.29%)</b>

Como se muestra en la tabla III, la edad media fue de 50 años en el grupo de mastectomizadas con prótesis, 61 años en el grupo de mastectomizadas sin prótesis, 26 años en el de estética y 31 años en el de controles sanos.

Al comparar las medias de edad entre el grupo de expuestas a silicona y el grupo control se halló una diferencia significativa ( $p=0.003$ ) ( ). También entre cada subgrupo con silicona y su subgrupo control: el grupo de mastectomizadas reconstruidas comparada con el grupo de mastectomizadas no reconstruidas ( $p<0.001$ ) ( ) y grupo de estética con el de controles sanos ( $p=0.006$ ) ( ).

El tiempo medio desde el diagnóstico de neoplasia de mama fue de 6.93 años para el total de pacientes neoplásicas, 7.97 años para el grupo de mastectomizadas reconstruidas y 5.73 años para el grupo de mastectomizadas sin prótesis. La diferencia entre los grupos también resultó significativa ( $p=0.001$ ) ( ).

Definimos como tiempo de exposición a la silicona como el transcurrido desde la inserción de una prótesis por primera vez, independientemente que se haya recambiado en alguna ocasión. El tiempo medio de exposición a las prótesis fue de 4.5 años para el total de la población estudiada, siendo de 4.37 años para el grupo de mastectomizadas reconstruidas y de 4.88 años para el grupo de estética. La diferencia no fue significativa ( $p=0.4$ ). Las características de los grupos se exponen en la tabla III.

Tabla III: Características de los grupos

	GRUPO MASTECTOMIA	GRUPO ESTETICA	CONTROL MASTECTOMIA	CONTROL SANO	TOTAL
Nº INDIVIDUOS	83	40	71	53	247
% DEL TOTAL	33.46	16.12	29	21.37	100
<b>EDAD MEDIA</b>					
en años ! DE	50.3! 8.92	26! 7.59	61.69! 10.9	31.88! 11	45.9!16
(RANGO)	(32-72)	(16-48)	(31-83)	(19-58)	(16-83)
<b>ANTIGÜEDAD MEDIA</b>					
DE MASTECTOMIA	7.95! 4.64	-----	5.7! 3.21	-----	6.93!4.1
en años ! DE	(2-28)		(1-23)		(1-28)
(RANGO)					
<b>ANTIGÜEDAD MEDIA</b>					
DEL IMPLANTE en	4.37! 2.94	4.88! 2.3	-----	-----	4.57!2.7
años ! DE (RANGO)	(1-13)	(1-11)			(1-13)

**Edad media:** Expuestas vs no expuestas ( ) p=0.003. Mastectomizadas reconstruidas vs mastectomizadas no expuestas ( ) p=0.001. Estetica vs control sano ( ) p=0.006. **Antigüedad de la mastectomía:** mastectomizadas reconstruidas vs mastectomizadas no expuestas( ) p=0.001.



## 4.2 SIGNOS Y SINTOMAS DE CONECTIVOPATIA

Solamente una paciente presentó una conectivopatía definida que cumplía criterios de síndrome de Sjögren. La paciente pertenecía al grupo de estética.

Debutó con xerostomía a los cuatro años tras la implantación de la prótesis. En 1995 a los nueve años del implante presentaba test de Schirmer positivo y gammagrafía parotídea patológica (estadío II) y ANA positivos con anti Ro y anti La negativos. Tenía el antecedente de una capsulotomía cerrada en 1985 pero una resonancia magnética no halló signos de rotura en la prótesis en 1995.

Como se expone en la tabla IV los signos y síntomas más frecuentemente hallados en las mujeres portadoras de silicona fueron parestesias (22.7%) artralgias (20.32%), síndrome depresivo (17%), astenia (14.6%) y mialgias (13%).

Al analizar los resultados del total de la población estudiada se apreció una coincidencia entre las mujeres expuestas y no expuestas a silicona en cuanto a la prevalencia de signos y síntomas de conectivopatía: parestesias (19.4%) artralgias (18.2%), síndrome depresivo (14.4%), astenia (12.4%) y mialgias (11.33%).

Tabla IV: Síntomas y signos de conectivopatía.

GRUPO	GRUPO MASTEC TOMIA	GRUPO ESTETICA	CONTROL MASTECTOMIA	CONTROL SANO	TOTAL EXPUESTAS	TOTAL MUESTRA
<b>N</b>	<b>n =83</b>	<b>n =40</b>	<b>n =71</b>	<b>n= 53</b>	<b>n=123</b>	<b>n= 247</b>
<b>ASTENIA</b>	<b>15 (18%)</b>	<b>3 (7.5%)</b>	<b>13 (18.3%)</b>	<b>0%</b>	<b>18(14.63%)</b>	<b>31(12.55%)</b>
<b>ARTRALGIAS</b>	<b>21 (25.3%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>38 (53.5%)</b>	<b>4 (7.54%)</b>	<b>25(20.32%)</b>	<b>67(27.12%)</b>
<b>PARESTESIAS</b>	<b>24 (28.91%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>20 (28.1%)</b>	<b>0%</b>	<b>28(22.76%)</b>	<b>48(19.43%)</b>
<b>MIALGIAS</b>	<b>11 (13.25%)</b>	<b>5 (12.5%)</b>	<b>12 (16.9%)</b>	<b>0%</b>	<b>16 (13%)</b>	<b>28(11.33%)</b>
<b>RAYNAUD</b>	<b>1 (1.2%)</b>	<b>0%</b>	<b>1 (1.4%)</b>	<b>0%</b>	<b>1 (0.8%)</b>	<b>2(0.8%)</b>
<b>ALTERACION TIROIDEA</b>	<b>8 (9.6%)</b>	<b>1 (2.5%)</b>	<b>5 (7%)</b>	<b>1 (1.8%)</b>	<b>9 (7.3%)</b>	<b>15(6%)</b>
<b>ADENOPATIAS</b>	<b>2 (2.4%)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>2 (2.81%)</b>	<b>0%</b>	<b>4 (3.2%)</b>	<b>6(2.4%)</b>
<b>XEROSTOMIA</b>	<b>5 (6%)</b>	<b>1 (2.5%)</b>	<b>8 (11.26%)</b>	<b>0%</b>	<b>6 (4.8%)</b>	<b>14(5.66%)</b>
<b>XEROFTALMIA</b>	<b>7 (8.43%)</b>	<b>1 (2.5%)</b>	<b>2 (2.81%)</b>	<b>0%</b>	<b>8 (6.5%)</b>	<b>10(4%)</b>
<b>S. DEPRESIVO</b>	<b>18 (21.68%)</b>	<b>3 (7.5%)</b>	<b>14 (19.71%)</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>21 (17%)</b>	<b>36(14.57%)</b>
<b>ULCERAS ORALES</b>	<b>2 (2.4%)</b>	<b>0%</b>	<b>1 (1.4%)</b>	<b>0%</b>	<b>2 (1.6%)</b>	<b>3 (1.2%)</b>
<b>FIEBRE</b>	<b>1 (1.2%)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>3 (2.4%)</b>	<b>3 (1.2%)</b>

**Artralgias:** Mastectomizadas reconstruidas vs mastectomizadas no expuestas( )  $p<0.001$

De las 10 pacientes con sintomatología de ojo seco se practicó test de Schirmer a cinco de ellas siendo patológico en cuatro. De éstas, tres pertenecían al grupo de reconstruidas y una al de mastectomizadas sin prótesis. Solo dos de

ellas consumían medicación antidepresiva y desde hacía varios años por lo que probablemente tendría poca relación con la sintomatología de ojo seco.

Tal como se muestra en la tabla IV no se observaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de síntomas o signos físicos de conectivopatía entre el grupo de portadoras de prótesis de silicona y el grupo control. Al comparar los grupos por separado, apareando casos de reconstrucción con casos de mastectomizadas sin prótesis y casos de estética con controles sanos, se observó una mayor prevalencia de artralgias en el grupo de mastectomizadas sin prótesis respecto al grupo de pacientes neoplásicas reconstruidas ( $p < 0.001$ ) (◆).

Al comparar respecto a la prevalencia de los síntomas estudiados entre la población mastectomizada (con y sin prótesis) y la no mastectomizada, sí hubo diferencias significativas para astenia ( $p = 0.001$ ), mialgias ( $p = 0.022$ ), artralgias ( $p < 0.001$ ), parestesias ( $p < 0.001$ ), xerostomía ( $p = 0.015$ ) y síndrome depresivo, ( $p < 0.001$ ) como se indica en la tabla V.

**Tabla V. Comparación de síntomas entre mastectomizadas (con y sin prótesis) y no mastectomizadas (con y sin prótesis).**

<b>SÍNTOMA</b>	<b>RIESGO RELATIVO</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANZA</b>	<b>p</b>
<b>ASTENIA</b>	<b>6.37</b>	<b>1.877-21.66</b>	<b>0.001</b>
<b>MIALGIAS</b>	<b>3</b>	<b>1.123- 8.435</b>	<b>0.022</b>
<b>ARTRALGIAS</b>	<b>6.41</b>	<b>2.9-14.21</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>PARESTESIAS</b>	<b>8.98</b>	<b>3.1-25.95</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>XEROSTOMIA</b>	<b>8.48</b>	<b>1.09-65.94</b>	<b>0.015</b>
<b>S DEPRESIVO</b>	<b>5.8</b>	<b>1.992- 17.095</b>	<b>&lt;0.001</b>

En la tabla VI, se expone como en el grupo de mastectomizadas con prótesis (n=83) recibieron radio o quimioterapia 52 pacientes (62%) y en el control (n=71) 38 pacientes (53.5%). La diferencia no fue significativa ( $p=0.131$ ) (◆)

**Tabla VI: Comparación entre mastectomizadas con prótesis y sin prótesis respecto al antecedente de radio o quimioterapia.**

	GRUPO MASTECTOMIA n=83	CONTROL MASTECTOMIA n=71	p
<b>RADIO O QUIMIOTERAPIA</b> <b>SI</b>	<b>52 (62.7%)</b>	<b>38 (53.5%)</b>	<b>0.131</b>
<b>RADIO O QUIMIOTERAPIA</b> <b>NO</b>	<b>31(37.3%)</b>	<b>33(46.5%)</b>	

**Radio o quimioterapia:** Mastectomizadas reconstruidas vs mastectomizadas no expuestas ( ) p 0.131.

El antecedente de radio o quimioterapia no determinó diferencias significativas en la prevalencia de ningún síntoma de la lista.

#### **4.3 COMPLICACIONES LOCALES**

En el grupo de mujeres portadoras de prótesis (n=123) un total de 33 mujeres presentó 48 episodios de complicaciones locales por lo que algunas coincidían en una sola paciente. Las más frecuentes fueron la infección (11.3%) y el hematoma local (11.3%).

Como se muestra en la tabla VII, al comparar la prevalencia de complicaciones locales entre las pacientes reconstruidas y las del grupo de estética se observaron diferencias respecto a todas las variables estudiadas, si bien, solo la prevalencia de contractura capsular fue estadísticamente significativa. ( $p=0.009$ ) ( )

**Tabla VII: Complicaciones locales.**

**Porcentajes referidos al número de pacientes portadoras de prótesis**

	<b>GRUPO MASTECTOMIA n=83</b>	<b>GRUPO ESTETICA n=40</b>	<b>TOTAL n=123</b>
<b>HEMATOMA</b>	<b>9 (10.84%)</b>	<b>5 (12.5%)</b>	<b>14 (11.38%)</b>
<b>EXTRUSION/ NECROSIS</b>	<b>9 (10.84%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>13 (10.56%)</b>
<b>SEROMA</b>	<b>7 (8.43%)</b>	<b>0</b>	<b>7 (5.69%)</b>
<b>INFECCIÓN</b>	<b>11 (13.25%)</b>	<b>3 (7.5%)</b>	<b>14 (11.38%)</b>
<b>CONTRACTURA (BAKER II-IV)</b>	<b>46 (55.42%)</b>	<b>10 (25%)</b>	<b>56 (45.52%)</b>
<b>REINTERVENCION</b>	<b>28 (33.73%)</b>	<b>8 (20%)</b>	<b>36 (29.26%)</b>

**Contractura local:** Mastectomizadas reconstruidas vs estética ( )  $p=0.009$ .

Al comparar de forma agrupada la prevalencia de infección, extrusión, necrosis, hematoma y seroma tampoco se obtuvo diferencias significativas entre las pacientes mastectomizadas y de estética ( $p=0.112$ ).

Al referir el número de complicaciones al número de prótesis estudiadas los porcentajes varían, como se expone en la tabla VIII.

**Tabla VIII: Complicaciones locales.**

**Porcentajes referidos al número de prótesis estudiadas**

	<b>GRUPO MASTECTOMIA n=93</b>	<b>GRUPO ESTETICA n=58</b>	<b>TOTAL n=151</b>
<b>HEMATOMA</b>	<b>9 (9.67%)</b>	<b>5 (8.62%)</b>	<b>14 (9.27%)</b>
<b>EXTRUSION/ NECROSIS</b>	<b>9 (9.67%)</b>	<b>4 (6.89%)</b>	<b>13 (8.6%)</b>
<b>SEROMA</b>	<b>7 (7.52%)</b>	<b>0</b>	<b>7 (4.63%)</b>
<b>INFECCION</b>	<b>11 (11.82%)</b>	<b>3 (5.17%)</b>	<b>14 (9.27%)</b>
<b>CONTRACTURA (BAKER II-IV)</b>	<b>46 (49.46%)</b>	<b>10 (17.24%)</b>	<b>56 (37.08%)</b>
<b>REINTERVENCION</b>	<b>28 (30.1%)</b>	<b>8 (13.79%)</b>	<b>36 (23.84%)</b>

La incidencia de contractura valorada por la escala de Baker a partir del grado II al IV fue, referida al número de pacientes (tabla VII), de un 45.5% global, con un 55.4% en el grupo de mastectomizadas y un 25% en el grupo de estética. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.009$ ) ( ).

Como se deduce de la tabla IX la prevalencia de estadios severos de contractura (Baker III-IV) fue mucho menor que la de estadio II, con un 13%

global, un 16% en el grupo de mastectomizadas y un 5% en el grupo de estética. En este caso la diferencia entre los grupos no fue significativa ( $p=0.383$ ) ( ).

**Tabla IX: Clasificación de Baker.**

GRADO DE CONTRACTURA	GRUPO MASTECTOMIA n= 83	GRUPO ESTETICA n= 40	TOTAL n=123
BAKER I	32 (38.5%)	28 (70%)	60
BAKER II	32 (38.5%)	8 (20%)	40
BAKER III	11 (13.2%)	1 (2.5%)	12
BAKER IV	3 (3.6%)	1 (2.5%)	4
DESCONOCIDOS	5 (6.0%)	2 (5%)	7

**Contractura local** Mastectomizadas reconstruidas vs estética (**Baker II-IV**): ( )  $p=0.009$   
(**Baker III-IV**) ( )  $p=0.383$ .

#### Clasificación de Baker

**Clase I:** La mama aumentada es tan blanda como la no aumentada. **Clase II:** La mama aumentada es menos blanda, el implante puede palpase pero no es visible. **Clase III:** La mama aumentada es más firme, el implante puede palpase fácilmente y es visible (o se observa una distorsión).

**Clase IV:** La mama aumentada está firme, dura, sensible, dolorida y fría. La distorsión es acusada.



El antecedente de radioterapia o quimioterapia no incrementó significativamente la incidencia de complicaciones locales, observándose en este subgrupo 3 casos de hematoma, 5 de extrusión o necrosis, 1 caso de seroma y 3 de infección. Solo precisaron ser reintervenidas 10 pacientes.

En cuanto a la incidencia de contractura capsular entre expuestas y no expuestas a radio o quimioterapia, si bien se observó mayor frecuencia de grados II y III de Baker, las diferencias no fueron significativas ( $p=0.66$ ) (Tabla X).

**Tabla X: Escala de Baker según antecedente de radio o quimioterapia.**

		BAKER I	BAKER II	BAKER III	BAKER IV	TOTAL
RADIO O QUIMIOTERAPIA	SI	19	20	8	1	48
	NO	11	12	3	2	28
<b>TOTAL</b>		<b>30</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>76</b>

**Contractura local (Baker II-IV):** Ausencia o presencia de radio o quimioterapia  $p=0.66$ .

En un solo caso observamos la aparición de adenopatías axilares cuyo análisis anatomopatológico mostró reacción inflamatoria de cuerpo extraño. No se detalla la presencia de partículas compatibles con silicona.

La necesidad de reintervención por diferentes motivos (rotura, infección, contractura, necrosis cutánea, extrusión protésica) fue de 28 casos (33.73%) en el grupo de mastectomizadas reconstruidas y de 8 (20%) casos en el grupo de estética. La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.12$ ) ( ). Los resultados se muestran en tabla XI.

**Tabla XI. Reintervenciones.**

REINTERVENCION	MASTECTOMIA n=82	ESTETICA n=40	TOTAL
SI	28	8	36
NO	54	31	85
DESCONOCIDOS	1	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>83</b>	<b>40</b>	<b>123</b>

Mastectomizadas reconstruidas vs estética ( )  $p=0.12$

Si sumamos todos los episodios de complicaciones locales incluyendo los episodios de contractura capsular nos da un total de 104 episodios, que referido al número de pacientes supone un 84.55% y al número de prótesis un 68.87% de complicaciones locales.

#### **4.4 RESULTADOS DE LABORATORIO**

Se obtuvieron 237 muestras de suero en las que se determinaron diferentes autoanticuerpos de conectivopatías siendo en su mayor parte negativos. Así, no hubo resultados positivos para anti dsDNA, factor reumatoide, anti Ro, anti La, anti U1-RNP, anti Sm, anti Jo1, anti LKM, anti músculo liso ni para anti células parietales gástricas (Tabla XIII).

Se hallaron resultados positivos para anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antitiroideos y anti acrilamida parcialmente polimerizada (APA).

No hubo diferencias significativas para ningún parámetro de laboratorio con excepción de los anticuerpos antiacrilamida parcialmente polimerizada (APA). El grupo de pacientes con prótesis presentaba un riesgo mayor de presentar resultados positivos que el grupo sin prótesis (Riesgo relativo 3.36, intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91, p 0.044).

##### **4.4.1 ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (ANTIMICROSOMALES Y ANTITIROGLOBULINA)**

Tomando como positivos valores iguales o mayores de 200 mcU/l, el 5.4% de los anticuerpos antimicrosomales y el 9.7% de los antitiroglobulina fueron positivos. No hubo diferencias significativas entre el grupo de expuestas y no

expuestas a silicona respecto a la prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina ( $p=0.56$ ) ni de anticuerpos antimicrosomales ( $p=0.23$ ) ( ) (Tabla XII).

El antecedente de enfermedad tiroidea, presente en 9 mujeres del grupo con prótesis y en 6 mujeres del grupo control no marcó diferencias en cuanto a la prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos. Tampoco influyó en la prevalencia de ANA ni de APA positivos.

#### **4.4.2 ANTICUERPOS ANTINUCLEARES**

De los 247 individuos incluidos en el estudio se analizaron 237 resultados de ANA.

Tomando como positivas diluciones a partir de 1/40, el 34.5% de las muestras procesadas fueron positivas. El grupo que proporcionalmente dio mayor número de resultados positivos fue el de mastectomizadas sin prótesis con un 50%, seguido del de mastectomizadas con prótesis con un 36.2% (Tabla XII). La mayoría de positividades fue a títulos bajos como se aprecia en la tabla X y el gráfico 1.

El patrón de inmunofluorescencia indirecta más frecuente fue el moteado (70 %) seguido del homogéneo (10 %). El 20% restante presentó patrón mixto.

No se observó diferencias en cuanto a la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos comparando el total de expuestas a silicona con el total de controles ( $p=0.68$ ) ( ) ni comparando cada subgrupo con su control (reconstruidas/mastectomizadas  $p=0.092$  ( ); estética/controles sanos  $p=0.27$  ( ).

**Tabla XII: Resultados de laboratorio.**

	GRUPO MASTECTOMIA	GRUPO ESTETICA	CONTROL MASTECTOMIA	CONTROL SANO	TOTAL n=237
<b>ANA</b>	<b>29/80</b>	<b>10/37</b>	<b>34/68</b>	<b>9/52</b>	<b>82/237</b>
<b>POSITIVO</b>	<b>36%</b>	<b>27%</b>	<b>50%</b>	<b>17.3%</b>	<b>34.5%</b>
<b>APA+</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>APA++</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
<b>APA+++</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>APA++++</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL APA</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>13</b>
<b>Amicrosom</b>	<b>8 (3.5%)</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>3 (1.3%)</b>	<b>2 (0.9%)</b>	<b>14 (5.9%)</b>
<b>Atioglob</b>	<b>7 (3%)</b>	<b>3 (1.3%)</b>	<b>8 (3.5%)</b>	<b>5 (2.2%)</b>	<b>23 (9.7%)</b>

**ANA:** Expuestas vs no expuestas a silicona ( )  $p=0.68$ . Mastectomizadas reconstruidas vs Control mastectomizadas ( )  $p=0.092$ . Estética vs control sano ( )  $p=0.27$ .

**APA:** Expuestas vs no expuestas ( ) Riesgo relativo 3.36, intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91,  $p=0.044$ ).

**Antitiroglobulina:** Expuestas vs no expuestas ( )  $p=0.56$ .

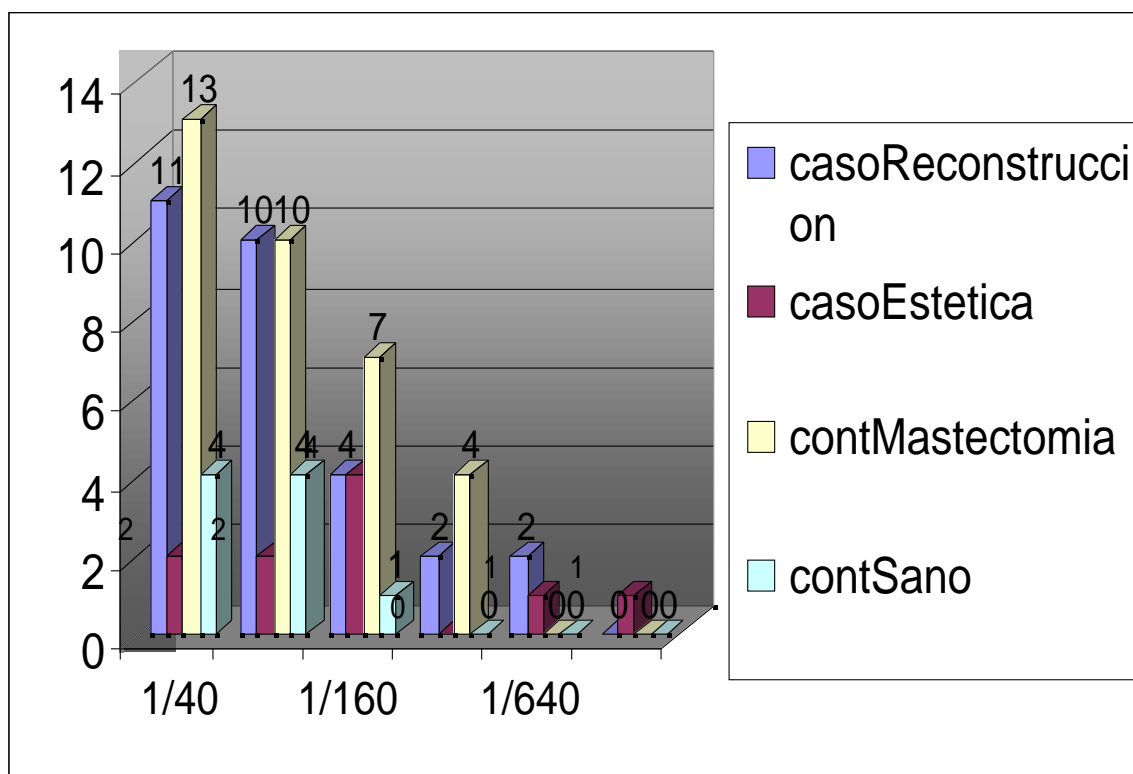
**Antimicrosomales:** Expuestas vs no expuestas ( )  $p=0.23$ .

Tabla XIII: Resultados de laboratorio.

	GRUPO MASTECTOMIA	GRUPO ESTETICA	CONTROL MASTECTOMIA	CONTROL SANO	TOTAL n=237
Anti Ro	0	0	0	0	0
Anti La	0	0	0	0	0
Anti RNP	0	0	0	0	0
Anti Sm	0	0	0	0	0
Anti Jo1	0	0	0	0	0
Anti LKM	0	0	0	0	0
Anti músculo Liso	0	0	0	0	0
Anti parietales	0	0	0	0	0
Anti DNA +	0	0	0	0	0
FR +	0	0	0	0	0

Tabla XIV: Nº de individuos positivos para cada título de ANA en cada grupo

ANA	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	NEGATIVOS	TOTAL
G. RECONSTRUCCIÓN	11	10	4	2	2	0	51	80
G. ESTÉTICA	2	2	4	0	1	1	27	37
C. MASTECTOMÍA	13	10	7	4	0	0	34	68
C. SANOS	4	4	1	0	0	0	43	52
TOTAL	30	26	16	6	3	1	155	237

**Gráfico 1. Distribución de valores de positividad de ANA por grupos**

En 113 pacientes con al menos un síntoma positivo, 45 (39.82%) fueron ANA positivo y 68 (60.17%) ANA negativo. De los 123 pacientes asintomáticos 37 (30%) fueron ANA positivo y 86 (69.91%) ANA negativo. La diferencia entre sintomáticas y asintomáticas respecto a ANA no fue significativa ( $p=0.116$ ) ( $\psi$ ) (Tabla XV).

**Tabla XV: Resultados de ANA en mujeres sintomáticas y asintomáticas**

ANA	SINTOMATICOS n=113	ASINTOMATICOS n=123	TOTAL
POSITIVO	45 (39.8%)	37(30%)	82
NEGATIVO	68(60.1%)	86(69.9%)	154
<b>TOTAL</b>	<b>113</b>	<b>123</b>	<b>236</b>

(p=0.116)

#### 4.4.3 ANTICUERPOS ANTI POLIDIMETILSILOXANO (SILICONA)

Al aplicar la técnica con silicona (dimetilpolisiloxano) 100 centistokes sobre placas de ELISA (Sigma) no obtuvimos reacción positiva con ninguno de los sueros estudiados. Con el fin de validar la técnica intentamos obtener un control positivo descrito en la literatura (Wolf LE,1993) pero no resultó posible. También tuvimos problemas con la reacción de inmunoblot porque la solución de polidimetilsiloxano (oleosa) reaccionó con el papel de nitrocelulosa y con la membrana de transferencia de PVDF.

#### 4.4.4 ANTICUERPOS ANTI SILICATO SODICO (Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>)

Se aplicó una técnica de ELISA para detección de anticuerpos antisilicato unido a seroalbúmina bovina basada en la publicada por Shen (Shen GQ,1996).

No se obtuvieron resultados positivos.



#### **4.4.5 ANTICUERPOS ANTI ACRILAMIDA PARCIALMENTE POLIMERIZADA (APA)**

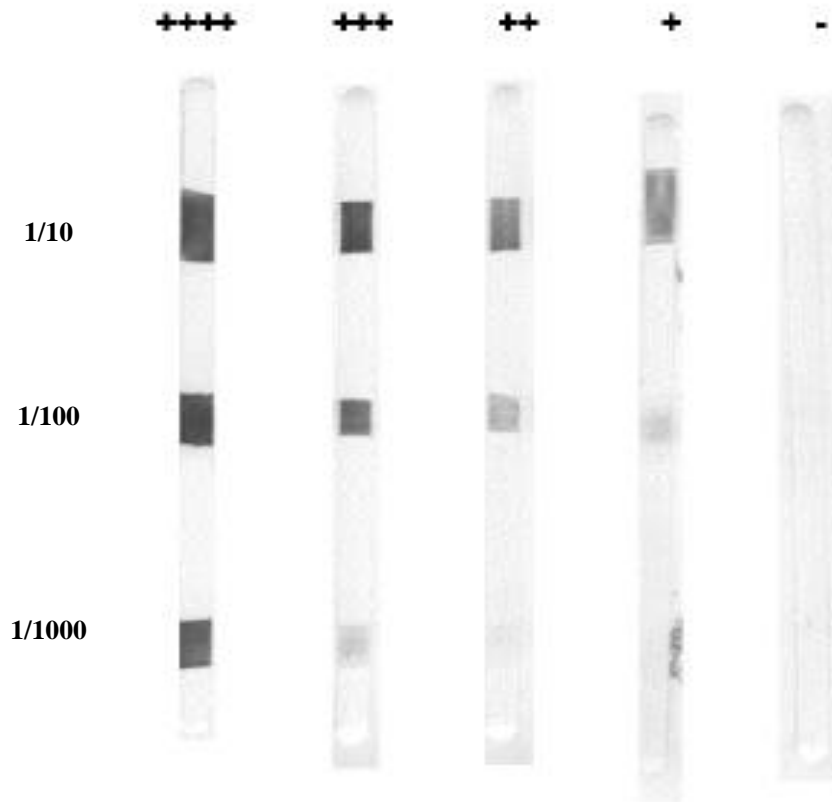
Se procesaron los 247 sueros de las pacientes portadoras de prótesis y sus controles obteniendo los resultados que se muestran en la tabla XVI. Así de los 83 sueros de mastectomizadas reconstruidas, 7 fueron APA positivos ( 8.4%), 3 de los 40 sueros de estética (7.5%), uno de los controles mastectomizados (1.4%) y dos de los controles sanos (3.7%).

El grupo de pacientes con prótesis presentaba un riesgo mayor de presentar resultados positivos que el grupo sin prótesis (Riesgo relativo 3.36, intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91, p 0.044). ( )

La técnica fue validada con un suero positivo enviado por el grupo de Tenenbaum.

Uno de los sueros control resultó dar el máximo valor positivo y fue utilizado como control positivo. En la foto 1 se muestran los valores de reacción en el inmunoblot con las diluciones 1/10, 1/100 y 1/1000 usados para determinar el grado de positividad de los sueros. En el gráfico 2 se presentan los resultados del ELISA agrupados en portadores de prótesis, controles mastectomizados, controles sanos y los grupos de pacientes con conectivopatías definidas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia) en los que se determinó la especificidad del test.

Foto 1: Inmunoblot APA



La imagen corresponde a los diferentes patrones de inmunoblot obtenidos (++++, +++, ++, +, -). Todos los sueros fueron empleados a una dilución 1/100 en PBS-leche desnatada al 3% sobre acrilamida parcialmente polimerizada fijada sobre el papel de nitrocelulosa a tres diluciones diferentes (1/10, 1/100, 1/1000) como se muestra en la figura.

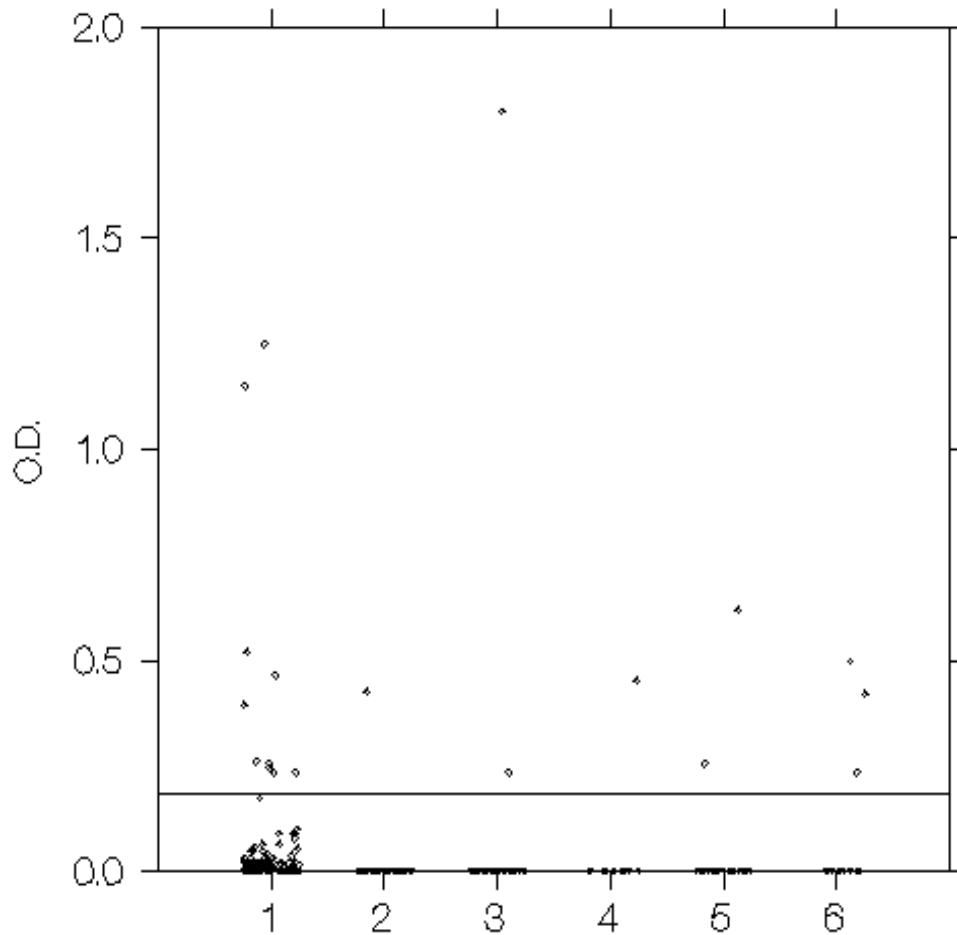
**ANTICUERPOS ANTI POLIMEROS DE ACRILAMIDA (ELISA)****GRUPOS:****Gráfico 2****Grupo 1: Pacientes con prótesis n=123****Grupo 2: Pacientes mastectomizados sin prótesis n=71****Grupo 3: Pacientes sanas n=50****Grupo 4: Pacientes con lupus sistémico n=20****Grupo 5: Pacientes con sdme de Sjögren n=37****Grupo 6: Pacientes con esclerodermia n=18**

Tabla XVI: Resultados de APA.

	GRUPO MASTECTOMIA n=83	GRUPO ESTETICA n=40	CONTROL MASTECTOMIA n=71	CONTROL SANO n=53	TOTAL n=247
APA +	3	1	0	1	5 (2%)
APA++	3	1	1	0	5 (2%)
APA+++	1	1	0	0	2 (0.8%)
APA++++	0	0	0	1	1 (0.4%)
NEGATIVOS	76	37	70	51	234(94.73%)
TOTAL APA	7 (8.4%)	3 (7.5%)	1 (1.4%)	2 (3.7%)	13 (5.26%)

**Diferencias respecto a APA:** Expuestas vs no expuestas ( ) (Riesgo relativo 3.36, intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91, p 0.044).

En el análisis de los anticuerpos anti acrilamida parcialmente polimerizada (APA) se observó mayor número de resultados positivos en las pacientes portadoras de prótesis sintomáticas respecto a las asintomáticas. Sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.196$ ) ( $\Psi$ ) (Tabla XVII).

**Tabla XVII: Resultados de APA en pacientes sintomáticos y asintomáticos.**

SILICONA	APA	SINTOMÁTICOS n=118	ASINTOMÁTICOS N=128	TOTAL APA	Positivos del total
SI N=121	+	7	3	10	8.26 %
	-	54	57	111	
% respecto a síntomas					
		11.47%	5%		
NO N=125	+	2	1	3	2.45 %
	-	55	67	122	
% respecto a síntomas					
		3.5%	1.47%		

Diferencias en la prevalencia de APA en sintomáticas vs asintomáticas ( $p=0.196$ )

Para intentar poner de manifiesto la especificidad del test de APA se determinó en una serie de muestras de sueros de pacientes con conectivopatías definidas. Concretamente en los sueros de 20 pacientes con lupus eritematoso sistémico, 37 pacientes con síndrome de Sjögren, y 18 pacientes con

esclerodermia. Ninguno de estos pacientes tenía historia de exposición a prótesis silicona. Los resultados se indican en la tabla XIX.

**Tabla XVIII: Resultados de APA en conectivopatías definidas.**

<b>GRUPO</b>	<b>LUPUS n=20</b>	<b>ESCLERODERMIA n=18</b>	<b>SJOGREN n=37</b>
<b>APA POSITIVO</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>APA NEGATIVO</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>35</b>

Tal como se deduce de la tabla XVIII obtuvimos un 8% de resultados positivos en el grupo de conectivopatías definidas. Al comparar estos resultados con los obtenidos en las mujeres expuestas a silicona no hallamos diferencias significativas en cuanto a prevalencia de APA ( $p=0.974$ ) (Tabla XIX).

**Tabla XIX: Comparación de resultados de APA en expuestas a silicona y conectivopatías sin exposición.**

	<b>GRUPO SILICONA</b>	<b>CONECTIVOPATÍA</b>	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>
<b>APA NEGATIVO</b>	<b>113</b>	<b>69</b>	<b>182</b>	
<b>APA POSITIVO</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>0.974</b>
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>75</b>	<b>198</b>	

Diferencia respecto a prevalencia de APA entre grupo de silicona y conectivopatías definidas ( $p=0.974$ ).

## 5. DISCUSION

El objetivo del estudio ha sido describir la situación de un grupo de mujeres portadoras de prótesis de silicona en nuestro medio respecto a la presencia o ausencia de enfermedades definidas del tejido conectivo, o la presencia de síntomas, signos físicos y hallazgos de laboratorio frecuentemente hallados en este grupo de patologías.

Para dicho fin se diseñó una cohorte retrospectiva con la que se pretendía, en un periodo de tiempo limitado a 15 años, obtener, tras una revisión del registro de historias clínicas del hospital, una muestra suficientemente amplia para llevar a cabo el estudio deseado.

El interés del trabajo radica en estar, a diferencia de la mayoría de estudios publicados, estructurado en dos grupos de casos y dos grupos control. Así, se analizaron de forma primero separada y después comparada, los colectivos de mujeres portadoras de prótesis tras una mastectomía y tras una mamoplastia por motivos estéticos. Se consideró a priori que podían tener características diferentes que influyeran en la presentación de signos físicos y síntomas atribuibles a conectivopatías.

Otra ventaja es, sin duda, la evaluación directa de todos los participantes que se practicó tanto por un especialista en medicina interna como por un

especialista en cirugía plástica, mientras que un número importante de estudios epidemiológicos se han practicado a través de la revisión de historias clínicas. (Sánchez Guerrero J, 1995; Hennekens CH, 1996).

Una importante aportación son los datos que se presentan sobre las complicaciones locales de la implantación de las prótesis, como contractura o infecciones así como la necesidad de reintervención, que en la actualidad constituyen el principal problema de seguridad asociado al uso de prótesis de silicona (AETS 2000).

El análisis de los anticuerpos antinucleares y la aplicación de un test de detección de anticuerpos anti acrilamida parcialmente polimerizada (APA) reproduciendo las técnicas descritas en la literatura (Tenenbaum SA, 1997) en dos grupos diferenciados de mujeres con implantes comparadas con sus controles, supone una aportación tanto metodológica como de evidencia científica de la ausencia de al menos una asociación importante entre el uso de prótesis de silicona y las enfermedades de tejido conectivo.

La participación voluntaria de mujeres en su mayoría asintomáticas, se tradujo en un muy probable sesgo de selección teniendo en cuenta los diferentes índices de participación. (la respuesta fue del 61.5% en el colectivo de protésicas frente al 17.7% en el grupo de mastectomizadas sin prótesis). Cabe la posibilidad que las pacientes protésicas pudieran estar más motivadas a participar por la



alerta social creada en los medios de comunicación en el momento de realización del estudio.

Al comparar las características de los grupos de expuestas a prótesis de silicona con sus controles se halló diferencias significativas en cuanto a las medias de edad y a las de antigüedad de la mastectomía. Estos datos pueden suponer un sesgo en el momento de valorar la prevalencia de síntomas, muchos de ellos osteoarticulares y psicológicos, que pueden tener una mayor prevalencia natural en grupos de edad avanzada. Lo mismo sucede con la prevalencia de la positividad de anticuerpos antinucleares que puede variar con la edad. (Goodwin JS, 1982; Rufatti A, 1990).

La diferencia en cuanto al tiempo de exposición a la silicona, en cambio, no fue significativa en los grupos comparados. Se observó que la media de tiempo de exposición a la silicona fue de 4.57 años, un periodo corto si se compara con las reportadas por otros autores y que podría justificar la baja prevalencia de síntomas que se hallaron en la cohorte del estudio. A este respecto la mayoría de comunicaciones y series clínicas sugieren que es a partir de los 9-10 años de exposición cuando se observan con mayor frecuencia síntomas y complicaciones (Borenstein D, 1994; Solomon G, 1994; Vasey FB, 1994).

En la serie de Freundlich sin embargo, se presentan 50 pacientes sintomáticas con una media de exposición de 4.2 años (Freundlich B, 1994).

Solomon, que presenta una serie de 176 pacientes con tiempo medio de exposición de 8.9 años y edad media de 54 años, describe como síntomas más frecuentes la fatiga crónica (77%), disfunción cognitiva (65%), artralgias (56%), xerostomía (53%) y xeroftalmía (50%). (Solomon G, 1994).

En la tabla XX se muestran los datos de Solomon comparados con los hallados en las pacientes expuestas a silicona del estudio (n=123)

**Tabla XX: Comparación de síntomas con la literatura**

	<b>SOLOMON</b> n=176	<b>ESTUDIO</b> <b>PRESENTADO</b> n=123
<b>ASTENIA</b>	-	<b>14.6%</b>
<b>FATIGA CRÓNICA</b>	<b>77%</b>	-
<b>ARTRALGIAS</b>	<b>56%</b>	<b>20%</b>
<b>DISFUNCION</b> <b>COGNITIVA</b>	<b>65%</b>	-
<b>Síndrome DEPRESIVO</b>	-	<b>17%</b>
<b>XEROFTALMIA</b>	<b>50%</b>	<b>6.5%</b>
<b>XEROSTOMIA</b>	<b>53%</b>	<b>4.8%</b>

No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de síntomas y signos de conectivopatía entre las mujeres expuestas a silicona y los grupos control. La excepción fue la mayor presencia de artralgias en el grupo de mastectomizadas no reconstruidas respecto a las expuestas a silicona ( $p < 0.001$ ). La mayor edad media (61 años frente a 50) del grupo no expuesto pudo justificar esta diferencia.

De las 10 pacientes con sintomatología de ojo seco se practicó test de Schirmer a cinco de ellas con resultado patológico en cuatro. De estas, tres pertenecían al grupo de reconstruidas y una al de mastectomizadas sin prótesis. La distribución fue como se indica en la tabla IV, con siete pacientes en el grupo de reconstrucción, una en el de estética y dos en el de mastectomizadas no expuestas a silicona.

Solamente una paciente, perteneciente al grupo de estética, presentó una conectivopatía definida, con criterios de síndrome de Sjögren, lo que supone un caso entre 123 mujeres expuestas a silicona.

Freundlich et al, describen ojo seco en el 52% de 50 portadores de prótesis de silicona y xerostomía en el 54%. En su serie, de 31 test de Schirmer practicados fueron positivos el 42%. Los ANA y el factor reumatoide fueron positivos en el 25% y 20 % respectivamente con predominio de patrón moteado.

Solo un paciente fue anti Ro positivo y ninguno anti La, anti Sm o anti U1-RNP. (Freundlich B, 1994). Nuestra paciente, en 1995, nueve años después del implante, presentaba xerostomía, test de Schirmer positivo, gammagrafía parotídea patológica (estadío II) y ANA positivos con anti Ro y anti La negativos, lo cual coincide bastante con los hallazgos de Freundlich. Las biopsias labiales practicadas en la serie de Freundlich a 5 pacientes mostraron en todos los casos infiltrado de células mononucleares con predominio de células de estirpe macrófaga CD 68 y HLA-DR positivas en lugar de infiltrados de linfocitos CD4 habitualmente observados en pacientes con síndrome de Sjögren.

Se halló 14 pacientes con xerostomía, cinco en el grupo de reconstrucción, una en el de estética y ocho en el de mastectomizadas no expuestas. No se pudo practicar biopsia en ningún paciente.

Al comparar respecto a la prevalencia de los síntomas estudiados entre la población mastectomizada (con y sin prótesis) y la no mastectomizada, sí hubo diferencias significativas para astenia ( $p=0.001$ ), mialgias ( $p=0.022$ ), artralgias ( $p< 0.001$ ), parestesias ( $p<0.001$ ), xerostomía ( $p=0.015$ ) y síndrome depresivo ( $p<0.001$ ). Estos datos podrían sugerir la existencia de dos poblaciones diferenciadas respecto a la susceptibilidad de referir síntomas de conectivopatía y por tanto, tributarias de ser estudiadas por separado. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la mayoría de las variables consideradas son síntomas y por tanto datos subjetivos.

Se comparó a las mujeres de los grupos de mastectomizadas expuestas y no expuestas a la silicona respecto a si el antecedente de radio o quimioterapia podía influir en la prevalencia de los distintos síntomas y signos de conectivopatía sin hallar diferencias significativas.

Pocos trabajos prestan atención a la incidencia de complicaciones locales y la mayoría se centran únicamente en el problema de la contractura capsular. (Destouet JM, 1992; Harris KM, 1993; de Cámara DL, 1993; Peters W, 1993; Robinson OG, 1995).

En el estudio se encontró 48 incidencias en 151 prótesis estudiadas lo que supone un 31.78%. Dichas complicaciones se acumularon en 33 pacientes por lo algunas coincidían en la misma paciente. Las más frecuentes fueron el hematoma (9.27%), la extrusión y/o necrosis (8.6%) y la infección (9.27%). La verdadera incidencia de estas complicaciones no está recogida en la literatura.

En cuanto a la prevalencia de contractura capsular los datos del estudio, con un 45.5% global (55.4% en las mastectomizadas y 25% en el grupo de estética) estarían en la franja media respecto a los presentados por otros autores que varían entre el 13.6% y el 81%. (Poppi V, 1985; Redfern AB, 1977; Burkhardt BR, 1984; Solomon, 1994; Haendel N, 1995). Sin embargo cuando se analizaron únicamente los episodios de contractura moderada-severa (Baker III-IV) con un 13% global, los datos resultaron coincidentes con la serie de Haendel (13.6%) y

muy inferiores a las de Asplund (54%) y Coleman (58%) (Asplund L, 1984; Coleman DJ, 1991; Haendel N, 1995).

La prevalencia de contractura en el grupo de mastectomizadas difirió de forma significativa de la observada en el grupo de estética ( $p=0.009$ ). No se considera que esto se deba al antecedente de radio o quimioterapia pues no se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de contractura entre las mastectomizadas reconstruidas expuestas a este factor ( $p=0.66$ ) (Tabla X).

Al agrupar todos los episodios de complicaciones locales incluyendo los episodios de contractura capsular se obtuvo un total de 104 episodios, que referido al número de pacientes supone un 84.55% y al número de prótesis un 68.87% de complicaciones locales que no es en absoluto despreciable, si bien es cierto como ya se ha dicho, que en algunas pacientes coincidían varias complicaciones.

En la serie de Solomon refiere un 47% de explantes por diversos motivos como contractura severa, dehiscencia de sutura con extrusión espontánea, infección, rotura de implante o insatisfacción con el resultado (Solomon G, 1994). En el estudio, 28 mujeres en el grupo de reconstrucción (33.73%) y 8 en el grupo de estética (20%) precisaron ser reintervenidas (29.26% sobre el total), sin que ello significara necesariamente el explante.

En la investigación de anticuerpos antitiroideos se obtuvo un 5.4% de positividad para anticuerpos antimicrosomales (o antiperoxidasa) y un 9.7% para los antitiroglobulina en el global de la población estudiada. No se observaron diferencias significativas al comparar el grupo de expuestas a silicona con el grupo no expuesto respecto a anticuerpos antitiroglobulina ( $p= 0.56$ ) ni respecto a anticuerpos antimicrosomales ( $p= 0.23$ ) (Tabla XII).

Los anticuerpos antitiroglobulina se observan mediante hemaglutinación en el 76% de tiroiditis linfocítica crónica, 72% de mixedemas primarios, 33 % de hipertiroidismos, 8% de bocios coloides, 8% de bocios nodulares, 28% de adenomas y en el 13% al 65% de cáncer tiroideo. (dependiendo del tipo histológico) También se observa en otras autoinmunopatías como en la anemia perniciosa (27%), en la enfermedad de Addison (28%), y en la diabetes mellitus (20%) (Peter JB, 1996). La prevalencia en mujeres sanas puede llegar hasta el 18% (Prentice LM,1990). Dicha prevalencia aumenta con la edad de modo que en mujeres ancianas puede llegar hasta el 30%. Los antiTPO también son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad.

Pese a no haberse encontrado diferencias significativas entre los grupos comparados, no se debe olvidar el trabajo de Naim et al donde observó que la silicona podía inducir la aparición de anticuerpos antitiroglobulina, si bien no pudo demostrar una mayor incidencia de tiroiditis (Naim JO 1995).

En lo que respecta a los anticuerpos antinucleares, el 34.5% del total de las muestras procesadas fue positivo tomando diluciones a partir de 1/40 como recomiendan algunos autores (Molden DP, 1984). El grupo que proporcionalmente dio mayor número de resultados positivos fue el de mastectomizadas no expuestas a silicona con un 50%, seguido del grupo de mastectomizadas con prótesis con un 36.2%, un 27% en el grupo de estética y un 17.3% en el grupo de controles del banco de sangre. La mayoría de positividades fue a títulos bajos (tabla XIV) y el patrón de inmunofluorescencia indirecta más frecuente fue el moteado (70 %). Estos datos concuerdan con los hallazgos de la literatura, donde la positividad de los ANA en portadores de silicona varía desde el 22 % hasta el 79%. (Press RI, 1992; Bridges AJ, 1993; Cuéllar ML, 1993; Solomon G, 1994; Borenstein, 1994).

No se observaron diferencias en cuanto a la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos comparando el total de pacientes expuestos a silicona con el total de controles no expuestos ( $p=0.68$ ). Tampoco comparando las pacientes reconstruidas con las mastectomizadas ( $p=0.092$ ) ni las del grupo de estética con los controles sanos ( $p=0.27$ ) (Tabla XII).

Karlson et al tampoco hallan diferencias significativas entre las pacientes expuestas y no expuestas a silicona ( $p=0.11$ ). Al igual que en el estudio que se discute, Karlson et al encuentran mayor prevalencia de ANA mayor o igual a 1/40



en el grupo de no expuestas con un 20% frente al 14% de mujeres con implantes (Karlson EW, 1999).

Tampoco la diferencia entre sintomáticas y asintomáticas respecto a ANA resultó ser significativa ( $p=0.116$ ) (Tabla XV). Esto difiere con los hallazgos de otros autores que relacionan el porcentaje de positividad de ANA con la prevalencia de síntomas y antigüedad de los implantes (Wolf LE, 1993; Kossowsky N, 1996; Tenenbaum SA, 1997).

Aunque algunos autores han reportado positividad para diversos autoanticuerpos (Zandman-Goddard, 1999) en el estudio no hubo resultados positivos para anti ds DNA, factor reumatoide, anti Ro, anti La, anti U1-RNP, anti Sm, anti Jo1, anti LKM, anti músculo liso ni para anti células parietales gástricas (Tabla XIII). Tampoco Karlson en su serie halló positividad para autoanticuerpos salvo para anti DNA monocatenario, con una frecuencia significativamente mayor en las mujeres portadoras de implantes frente a las no portadoras (41% y 29%,  $p= 0.012$ ) y además relacionada con la antigüedad del implante ( $p= 0.03$ ) (Karlson EW, 1999).

Para intentar demostrar la relación de la silicona con los fenómenos inmunológicos reportados en las series de casos clínicos se han desarrollado dos tipos de estudios de inmunidad humoral: algunos autores como Kossowsky et al han investigado la presencia de autoanticuerpos frente a proteínas presentes en el tejido conectivo como la fibronectina, el fibrinógeno, el colágeno I y III y otras,

susceptibles de padecer modificaciones en su estructura espacial tras la interacción con un material altamente hidrofóbico como es la silicona (Kossowsky N, 1996). También Teuber et al observaron anticuerpos contra colágeno tipo I nativo y modificado por calor hasta en un 26% de pacientes con prótesis (Teuber S, 1993).

En nuestro estudio se intentó usar al igual que en otros trabajos (Wolf LE, 1993; Tenenbaum SA, 1997) directamente la silicona y otros polímeros sintéticos altamente hidrofóbicos como la acrilamida para detectar anticuerpos circulantes frente a las mismas a través de una técnica de ELISA. En este sentido, Wolf et al demuestran anticuerpos IgG antisilicona elevados de forma significativa especialmente en pacientes con fuga o rotura de prótesis (Wolf LE, 1993). Hay que destacar que en el estudio, los intentos de desarrollar un ELISA o inmunoblot directamente con polidimetilsiloxano de densidad 100 centistokes (Sigma) fueron totalmente infructuosos, no obteniendo reacción positiva con ninguno de los sueros estudiados. Otros autores tampoco encuentran positividad para anticuerpos antisilicona (Karlson EW, 1999).

Tampoco obtuvimos resultados reproducibles al aplicar un ELISA para detección de anticuerpos antisilicato sódico. El estudio descrito por Shen et al parecía fácilmente reproducible y por dicho motivo se testaron múltiples sueros positivos y negativos en placas de ELISA sobre las que se había incubado primero seroalbúmina bovina y silicato sódico a continuación (Shen GQ, 1996).

Resulta sorprendente aunque explicable que la incubación previa de la placa con la seroalbúmina y no con el silicato influyera en sus resultados. Probablemente la unión a la seroalbúmina impediría que el silicato fuera eliminado de la placa en los lavados. Debe destacarse también la ausencia de otros trabajos que corroboren los resultados descritos por Shen en la literatura revisada. Además dicho grupo tampoco ha vuelto a publicar ningún otro trabajo relacionado.

Por dicho motivo se reprodujo la experiencia con un polímero de acrilamida según refiere Tenenbaum et al en *The Lancet* en 1997 (Tenenbaum SA, 1997). Al igual que estos autores se usó la acrilamida parcialmente polimerizada para desarrollar un test de ELISA y un inmunoblot para detectar anticuerpos frente a esta sustancia (APA). Si bien la acrilamida no está estructuralmente relacionada con la silicona, sí comparte propiedades de cargas negativas y por tanto su hidrofobia.

Se obtuvo resultados positivos en 13 pacientes. Los resultados del ELISA fueron coincidentes con los del inmunoblot. El grupo de pacientes con prótesis presentaba mayor riesgo de presentar resultados para APA positivos que el grupo sin prótesis (Riesgo relativo 3.36, intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91,  $p= 0.044$ ) (Tabla XVI). También se observó un mayor número de resultados positivos en las pacientes portadoras de prótesis sintomáticas (11.47%) respecto a las asintomáticas (5%). Sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.196$ ) (Tabla XVII).

En el estudio solo se halló un 12.3% de APA positivo en las mujeres expuestas a silicona mientras que Tenenbaum et al reportan un 54% de positividad en su cohorte de 667 mujeres con complicaciones locales y sistémicas moderadas o severas. Además encuentran diferencias significativas entre las pacientes sintomáticas divididas en dos grupos de severidad de sintomatología y el grupo control ( $p < 0.001$ ) (Tenenbaum SA, 1997)

Para determinar la especificidad del test de APA se aplicó en una serie de 75 muestras de sueros de pacientes con conectivopatías definidas. Concretamente en los sueros de 20 pacientes con lupus eritematoso sistémico, 37 pacientes con síndrome de Sjögren, y 18 pacientes con esclerodermia. Ninguno de estos pacientes tenía historia de exposición a prótesis de silicona. Los resultados fueron: APA positivo para 1/20 sueros de LES (5%), 3/18 sueros de esclerodermia (16.6%) y 2/35 sueros de síndrome de Sjögren (5.4%). Para el total de los 75 sueros hubo un 8% de positividad, dato que concuerda con la frecuencia comunicada por Tenenbaum, inferior al 10%. Aunque es destacable el porcentaje de positividades en el subgrupo de esclerodermia, éstas fueron a títulos más bajos que en las pacientes con exposición a silicona (solo una o dos cruces de positividad) (gráfico 2). Tenenbaum en un trabajo de 1993 también encuentra hasta un 27% de resultados de APA positivos en un grupo de pacientes con esclerodermia (Tenenbaum SA, 1993).

Cuando se comparó la positividad para APA entre las pacientes expuestas a silicona y el resultado global obtenido en el grupo de conectivopatías definidas, no se encontró una diferencia significativa ( $p=0.974$ ) lo que podría hacer pensar en una ausencia de especificidad del test y en que los resultados positivos fuesen independientes de la exposición a la silicona. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de las muestras y el escaso número de resultados positivos en ambos grupos, especialmente en el de las mujeres expuestas a silicona (sobre todo si se compara con los resultados descritos en la literatura) (Tenebaum, 1997) es un poco arriesgado extraer este tipo de conclusiones.

Por otra parte Oliver et al obtienen falsos positivos en sueros que habían sido descongelados y recongelados en varias ocasiones y en sueros con periodos de almacenamiento prolongados hecho que atribuyen a un fenómeno desconocido de unión específica IgG. (Oliver DW, 2000)

Resulta de interés comentar que en una primera etapa del estudio de laboratorio el número de resultados positivos para APA fue mayor al finalmente presentado. La única explicación que se encontró a este resultado fue el cambio del material bloqueante (leche de vaca desnatada liofilizada) debido a que dejó de fabricarse la que se utilizó. Al usar otra marca comercial tanto en la reacción de ELISA como inmunoblot se obtuvo resultados negativos para un grupo de sueros que inicialmente habían sido positivos. Estos segundos resultados siguieron

confirmándose cuando se usaron otros bloqueantes como suero fetal o albúmina bovinas. La diferencia pudo ser debida a que los sueros de los pacientes que finalmente se consideraron negativos para APA pudieran haber reaccionado frente a algunas proteínas no tipificadas presentes en el primer bloqueante empleado y que ya no se comercializa.

En la tabla XXI se expone la diferencia de resultados iniciales para APA con los que finalmente se aceptaron y que fueron repetidamente reproducidos.

**Tabla XXI: Resultados iniciales y finales para APA. (entre paréntesis resultados finales).**

APA	+	++	+++	++++	NEGATIVOS	TOTAL
RECONSTRUCCIÓN	5 (3)	2 (3)	5 (1)	1 (0)	70 (75)	83
ESTETICA	2 (1)	1 (1)	3 (1)	6 (0)	28 (37)	40
MASTECTOMIA	0 (0)	0 (1)	1 (0)	0 (0)	70 (70)	71
SANO	0 (1)	0 (0)	1 (0)	0 (1)	52 (51)	53
<b>TOTAL</b>	<b>7 (5)</b>	<b>3 (5)</b>	<b>10 (2)</b>	<b>7 (1)</b>	<b>220 (233)</b>	<b>247</b>

Otro aspecto a comentar es que el control positivo para el test de APA fue obtenido de una mujer sin prótesis de silicona. Una explicación posible es que la silicona está presente en muchos artículos de amplia distribución a los que probablemente se está expuesto sin tener conciencia de ello (productos de limpieza, cosmética, anticonceptivos transdérmicos...).

También hay que comentar la ausencia de resultados positivos para el ELISA en fase sólida con dimetilpolisiloxane de 100 centistokes. Otros autores parecen haber tenido más éxito con anticuerpos contra antígenos supuestamente modificados por la interacción con una fina capa de silicona distribuida en los pocillos de la placa de poliestireno (Kossovsky N, 1996). Sin embargo faltaría comparar los resultados obtenidos con los mismos antígenos incubados en una placa de poliestireno sin esa película de silicona. Kossovsky et al hallan diferencias significativas entre los pacientes expuestos a silicona y los controles ( $p < 0.00001$ ), diferencias entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos y también especificidad al comparar las positividades en tres grupos de patologías definidas (LES, esclerodermia y artritis reumatoide) (Kossovsky N, 1996).

En conclusión, los resultados del estudio que aquí se presenta son coherentes con la literatura acumulada, que no halla diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de enfermedades del tejido conectivo en las personas portadoras de prótesis de gel de silicona o de suero fisiológico respecto a la población general si bien estos resultados deben interpretarse considerando las limitaciones inicialmente expuestas.

## 6. CONCLUSIONES

- 1- La prevalencia de enfermedades definidas del tejido conectivo no fue significativamente distinta entre los grupos de mujeres expuestas a silicona y sus controles.
- 2- La prevalencia de signos físicos y síntomas de conectivopatía tampoco fue significativamente distinta entre mujeres portadoras de prótesis de silicona y sus controles.
- 3- El grupo de mujeres mastectomizadas, con y sin prótesis, presentó diferencias significativas en la prevalencia de astenia ( $p= 0.001$ ), mialgias ( $p= 0.022$ ), artralgias ( $p< 0.001$ ), parestesias ( $p<0.001$ ), xerostomía ( $p= 0.015$ ) y síndrome depresivo ( $p<0.001$ ) respecto a las no mastectomizadas. Estos datos sugieren que podríamos estar ante dos poblaciones diferenciadas respecto a la susceptibilidad de referir síntomas de conectivopatía y que, por tanto, deberían ser estudiadas por separado. Sin embargo es importante señalar que las variables presentadas son en su mayor parte subjetivas.
- 4- El antecedente de radio o quimioterapia no influyó significativamente en la prevalencia de la sintomatología estudiada. Tampoco determinó diferencias significativas en la prevalencia de complicaciones locales como contractura capsular en el subgrupo de mujeres mastectomizadas con prótesis ( $p= 0.066$ ).
- 5- Si tenemos en cuenta conjuntamente todas las complicaciones locales detectadas, éstas tuvieron una incidencia muy elevada, con un 68.8% referidas



al número de prótesis estudiado y un 84.5% referidas al número de pacientes estudiado, si bien algunas coincidían en las mismas pacientes.

- 6- La prevalencia de contractura capsular fue significativamente mayor en el grupo de mastectomizadas reconstruidas que en el grupo de estética ( $p=0.009$ ).
- 7- No se observó diferencias en cuanto a la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos comparando el total de pacientes expuestos a silicona con el total de controles ( $p=0.68$ ). Tampoco comparando las pacientes reconstruidas con las mastectomizadas ( $p=0.092$ ) ni las del grupo de estética con los controles sanos ( $p=0.27$ ).
- 8- En el grupo de mujeres expuestas a la silicona la presencia o ausencia de síntomas no determinó diferencias significativas respecto a la positividad para ANA ( $p=0.116$ ).
- 9- No se obtuvo resultados positivos para otros autoanticuerpos como anti dsDNA, factor reumatoide, anti Ro, anti La, anti U1-RNP, anti Sm, anti Jo1, anti LKM y anti músculo liso.
- 10- El resultado del test de ELISA para APA (anticuerpos anti poliacrilamida parcialmente polimerizada) determinó de forma significativa mayor prevalencia de resultados positivos en el grupo de mujeres expuestas a silicona. (Riesgo relativo 3.36,  $p=0.044$  con un intervalo de confianza al 95% de 0.94-11.91). Además fueron más prevalentes en las pacientes sintomáticas, si bien, sin alcanzar significación estadística ( $p=0.196$ ).

- 11- No hubo diferencias significativas entre los sueros de las mujeres expuestas a silicona y los sueros de conectivopatías definidas analizadas en su globalidad en cuanto a la positividad para APA ( $p= 0.974$ ).
- 12-No se obtuvieron resultados positivos mediante un test de ELISA para anticuerpos anti silicona (polidimetil siloxano) ni para anti silicato sódico ( $\text{Na}_3\text{SiO}_2$ ).

- **7. REFERENCIAS**

- AETS 2000: Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. “Riesgos para la salud causados por implantes de silicona en general, con atención especial a los implantes mamarios” (Informe STOA / Parlamento Europeo) Madrid: AETS. Instituto de Salud Carlos III. Diciembre 2000.
- Andrews JM. Cellular behaviour to injected silicone fluid: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1966; 38: 581-583.
- Asplund L. Capsular contracture on silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 270-275.
- Ben-Hur N, Ballantyne DL, Rees TD: Local and systemic effects of dimethyl polysiloxane fluid in mice. *Plas Reconstr Surg* 1967; 39: 423-426.
- Ben-Hur N; Neuman Z: Siliconoma: Another cutaneous response to dimethylpolysiloxane. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36: 629-631.
- Benjamin E, Ahmed A. Silicone lymphadenopathy: A report of two cases, one with concomitant malignant lymphoma. *Diagn Histopathol* 1982; 5: 133-141.
- Bergman RB, van der Ende AE: Exudation of silicone through the envelope of gel filled breast prostheses: An in vitro study. *Br Plast Surg* 1979; 32: 31- 34.

- Berkel H, Birdsell DC, Jenkins H. Breast augmentation: A risk factor for breast cancer? *N Engl J Med* 1992; 326: 1649-53.
- Bingham HG, Copeland EM, Hackett R, Cafee HH. Breast cancer in a patient with silicone breast implants after 13 years. *Ann Plast Surg* 1988; 20: 23-237.
- Bommer J, Ritz E, Waldherr R: Silicon induced splenomegaly. *Med Int* 1981; 305: 1077-1079.
- Borenstein D. Siliconosis: Spectrum of illness. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 1-7.
- Bower DG, Radlauer CB. Breast cancer after prophylactic subcutaneous mastectomies and reconstruction with silastic prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 1969; 44: 541-544.
- Braley S: The chemistry and properties of the medical grade silicones. *J Macromol Sci-Chem A* 1970; 4: 529-44.
- Brand KG, Brand Y. Risk assesment of carcinogenesis at implantation sites. *Plast Reconstr Surg* 1980; 66: 51-56.
- Brand KG. Foam covered mammary implants. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 533-339.
- Brandt B, Breiting V, Christensen L, Nielsen M, Thomsen JL. Five years experience of breast augmentation using silicone gel prostheses with emphasis on capsular shrinkage. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18:311-316.

- Bridges AJ, Conley C, Wang C, Burns DE, Vasey FB. A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 929-936.
- Brody GL, Frey CF: Peritoneal response to silicone fluid. *Arch Surg* 1968; 96: 237-241.
- Brody GS Conway DP, Deapen DM, Fisher JC, Hochberg MC, LeRoy EC et al. Consensus statement on the relationship of breast implants to connective-tissue disorders. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 6, 1102-1105.
- Brody GS. Silicone technology for the plastic surgeon. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 517-520.
- Bronzena SJ, Fenske NA, Cruse CW, Espinoza CG, Vasey FB, Germain BF et al. Human adjuvant disease following augmentation mammoplasty. *Arch dermatol* 1988; 124: 1383-1386.
- Brown SL, Pennello G, Berg WA, Soo MS, Middleton MS. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol* 2001 May;28(5):996-1003.
- Burkharhardt BR. Comparing contracture rates: probability theory and the unilateral contracture. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 527-529.
- Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, Heeringa SG, Alcsér KH, Mayes MD, et al. The epidemiology of scleroderma among women: assesment of risk from exposure to silicone and silica. *J Rheumatol* 1996; 23: 1904-1911.

- Byron MA, Venning VA, Mowat AG. Post-mammoplasty human adjuvant disease. *Br J Rheum* 1984; 23: 227-229.
- Cahan AC, Ashikari R, Pressman P, Cody H, Hoffman S, Sherman JE. Breast cancer after breast augmentation with silicone implants. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 121-125.
- Capozzi A, DU Bou R, Pennisi Vr. Distant migration of silicone gel from a ruptured breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62: 302-303.
- Carlson GW, Curley SA, Martin JE et al The detection of breast cancer after augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91: 837-840.
- Celli B, Textor S, Kovnat D. Adult respiratory distress syndrome following mammary augmentation. *Am J Med Sci* 1978; 275: 81-85.
- Chan SC Detection of toluenediamines in the urine of a patient with polyurethane-covered breast implants. *Clin Chem* 1991; 37: 756.
- Chang Y. Adjuvanticity and arthritogenicity of silicone *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 469-473.
- Chastre J, Basset F, Viau F, Dournovo P, Abderrezak B, Abdel A, et al. Acute pneumonitis after subcutaneous injection of silicone in transsexual men. *N Engl J Med* 1983; 308: 764-767.
- Cohen IK: Leakage of breast prostheses. *Arch Surg* 1984; 119: 615.
- Coleman DJ, Foo IT, Sharpe DT. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 444-448.

- Coleman DL, King RN, Andrade JD. The foreign body reaction: a chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res* 1974; 8: 199-211.
- Cronin TD et al Augmentation mammoplasty: A new natural feel prosthesis. *Excerpta Medica International Congress Series* 1964; 66; 41-49.
- Cuellar ML, Scopelitis E, Citera G, et al: A prospective clinical evaluation of 300 women with silicone breast implants. *Arthritis Rheum* 1993: 219.
- Cuellar ML, Scopelitis E, Tenebaum SA, Garry RF, Silveira LH, Cabrera G, Espinoza LR. Serum antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1995; 22: 236-240.
- De Camara DL Sheridan JM, Kamer BA. Rupture and aging of silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91:828-834.
- Deapen DM, Bernstein L, Brody GS. Are breast implants carcinogenic? A 14-year follow-up of the Los Angeles Study. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99:1346-1453.
- Deapen DM, Brody GS. Augmentation mammoplasty and breast cancer: a 5 year update of the Los angeles study. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 660-665.
- Deapen DM, Pike MC, Casagrande JC, Brody GS. The relationship between breast cancer and augmentation mammoplasty: an epidemiologic study. *Plast Recostr Surg* 1986; 77: 361-368.

- Delange C, Shane JJ, Johnson FB: Mammary silicon granuloma: migration of silicone fluid to abdominal and inguinal region. *Arch Dermatol* 1978; 108: 104-107.
- Destouet JM, Monsees BS, Oser RF, Nemecek JR, Young VL, Pilgram TK. Screening mammography in 350 women with breast implants: prevalence and findings of implant complications. *AJR* 1992; 159: 973-978.
- Digby JM, Wells AL. Malignant lymphoma with intranodal refractile particles after insertion of silicone prostheses. *Lancet* 1981: 580.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1978;6:51-95
- Dugowson CE, Daling J, Koepsell TD, Voyt L, Nelson JL. Silicone breast implants and the risk of rheumatoid arthritis (Abstr). *Arthritis Rheum* 1992; 35 (supl) S66.
- Edworthy SM, Martin L, Barr SG, Birdsell DC, Brandt RF, Fritzler MJ. A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1998 Feb; 25(2):254-60.
- Englert HJ, Brooks. Scleroderma and augmentation mammoplasty: a causal relationship? *Aust N Z J Med* 1994; 24: 74-80.
- Fajardo LL, Harvey JA, McAleese KA, Roberts CC, Granstrom P. Breast cancer diagnosis in women with subglandular silicone gel-filled augmentation implants. *Radiology* 1995; 194: 859-862.
- Foster WC, Springfield DS, Brown KLB: Pseudotumor of the arm associated with rupture of silicone gel breast prostheses. *Bone Joint surg* 1983; 65: 548-551.



- Freundlich B, Altman C, Sandorfi N, Greenberg M, Tomaszewsky J. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: A Sjogren`s-like syndrome. *Semin Arthritis Rheum (suppl)* 1994; 24; 44-53.
- Friedman RJ. Silicone breast prostheses implantation and explantation. *Semin Arthritis Rheum (suppl)* 1994; 24: 8-10.
- Gabriel SE, O'Fallon M, Kurland MT, Beard CM, Woods JE, Melton LJ Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. *NEJM* 1994; 330: 1697-1702.
- Garrido L, Pfeleiderer B, Papisov M et al. In vivo degradation of silicones. *Magn Reson Med* 1993; 29: 839-843.
- Giltay Ej, Bernelot Moens HJ, Riley AH, Tan RJ Silicone breast prostheses and rheumatic symptoms: A retrospective follow up study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 194-196.
- Goldblum RM, Pelley RP, O'Donnell AA, Pyron D, Hegggers JP. Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculo-peritoneal shunts. *Lancet* 1992; 340: 510-513.
- Goldman JA, Greenblat J, Joines R, White L, Aylward B, Lamm SH. Breast implants, rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases in a clinical practice. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 571-582.
- Goldman JA, Lamm SH, Cooper W, Cooper L. Breast implants are not associated with an excess of connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35: suppl: S65.( abstract).

- Goodwin JS, Searles RP, Tung KS. Immunological responses of a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 403-410.
- Gylber LO, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicon-gel and saline-filled implants: A 6 year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1990; 3: 373-377.
- Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1521-1533.
- Harris KM, Ganott MA, Shestak KC, Losken HW, Tobon H. Silicon implant rupture: Detection by US. *Radiology* 1993; 187: 761-768.
- Harvey T, Leahy M: Silicone lymphadenopathy A complication of silicone elastomer finger prostheses. *J Rheumatol* 1984; 11: 104-105.
- Hausnes RI, Schoen FJ, Menedez-Frenandez MA et al. Migration of silicone gel to axillary lymph nodes after prosthetic mammoplasty. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 371-372.
- Hennekens CH, Lee I-Min, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, La Motte F, Manson JE, Buring JE. Self reported breast implants and connective tissue diseases in female health professionals: a retrospective cohort study. *JAMA* 1996; 275: 616-621.
- Hochberg MC, Perlmutter DL, Medsger TA, Nguyen K, Steen V, Weisman M et al. Lack of association between augmentation mammoplasty and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 7: 1125-1131.

- Hueper WC. Cancer induction by polyurethane and polysilicone plastics. *J Natl Cancer Inst* 1964; 33: 1005-1027.
- Janowsky EC; Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781-790.
- Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *Biomed Mater Res* 2001;58(1):88-96.
- Karlson EW, Hankinson SE, Liang MH, Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Rosenau BJ, Speizer FE, Schur PH. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am J Med* 1999; 106(1):11-19.
- Kern KA, Flanery JT, Kuehn PG. Carcinogenic potential of silicone breast implants: a Connecticut statewide study. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 737-747.
- Kessler DA. The basis of the FDA`S decision on breast implants. *NEJM* 1992; 326 : 1713-1715.
- Kircher T: Silicone lymphadenopathy. *Hum Pathol* 1979; 11: 240-244.
- Klykken PC, White KL. The adjuvancy of silicones: Dependency on compartmentalization. *Curr top Microbiol Immunol* 1996; 210: 113-121.
- Kossovsky N, Conway D, Kossowsky R, Petrovich D. Novel anti-silicone surface-associated antigen antibodies (anti-SSAA(x) may help differentiate symptomatic patients with silicone breast implants from

- patients with classical rheumatological disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 210:327-36.
- Kossovsky N, Freiman C J: Silicone breast implant pathology. Clinical data and immunologic consequences. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 686-693.
  - Kossovsky N, Freiman CJ. Physicochemical and immunological basis of silicone pathophysiology. *J Biomater Sci polymer Edn* 1995; 7: 101-113.
  - Kossovsky N, Zeidler M, Chun G, Papasian N, Nguyen A, Rajguru S, et al. Surface dependent antigens identified by high binding avidity of serum antibodies in a subpopulation of patients with breast prostheses *J Appl Biomat* 1993; 4: 281-288. (a)
  - Kossovsky N. The demise of the non-specific foreign body giant cell reaction. *Trends Polymer Sci* 1993; 1:190-191.(b)
  - Kumagai Y, Abe C , Shiokowa Y. Scleroderma after cosmetic surgery. Four cases of human adjuvant disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 532-537.
  - Kumagai Y, Shiokowa Y, Medgser TA, Rodnan GP: Clinical espectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Observations on eighteen patients and a review of the japanese literature. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1-12.
  - Lilla JA, Vistines LM. Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Recontr Surg* 1976; 57: 637-649.

- Love LA, Weiner SR, Vasey FB, Crofford LJ, Oddis CV, Bridges AJ, et al . Clinical and immunogenetic features of women who develop myositis after silicone implants. *Arthritis Rheum* 1992; 35: S46 ( abstr).
- Mandel MA, Gibbons DF. The presence of silicone in breast capsules. *Aesthetic Plast surg* 1979; 3: 219-225.
- Masson CL, Dessapt B, Rochet M, Migration of silicone gel following rupture of a breast implant during closed compression capsulotomy. *Ann Chir Plast* 1982; 27: 369-373.
- Mc Grath, MH, Burkhardt BR, The safety and efficacy of breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 550-555.
- Miyoshi K Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanicity in man: disorders developed after augmentation mammoplasty. *Jpn Med J* 1964; 2122:9-14.
- Molden DP, Nakamura RM, Tan EM. Standarization of the immunofluorescece test for autoantibody to nuclear antigens (ANA): Use of reference sera of defined antibody specificity. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:57-66.
- Naim JO, Lanzafame RJ. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Investigative Immunol* 1993; 22: 151-161.
- Naim JO, Lanzafame RJ Van Oss CJ The effect of silicone gel on the immune response *J Biomater Sci Polymer Edn* 1995;7;2: 123-132.

- Neal RM: High pressure injection of silicone gel into an axilla. A complication of closed compression capsulotomy of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1979; 6: 700.
- Netscher DT, Sharma S, Thornby J, Peltier M, Lyos A, Fater M, Mosharrafa A. Aesthetic outcome of breast implant removal in 85 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 206-219.
- Nosanchuk JS. Injected dimethylpolysiloxane fluid: a study of antibody and histologic response. *Plast Reconstr Surg* 1968; 42: 562-566.
- Nyren O, Yin L, Jossefson S, Mc Lauglin JK, Blot WJ, Engquist M, Hakelius L, Boice JD, Adami HO. Risk of connective tissue disease and related disorders among women with breast implants: a nationwide retrospective cohort study in Sweden. *BMJ* 1998; 316: 417-422. (a)
- Nyren O, Yin L, Jossefson S, Mc Lauglin JK, Blot WJ, Engquist M, Hakelius L, Boice JD, Adami HO. Breast implants and risk of neurologic disease: a population based cohort study in Sweden. *Neurology* 1998; 50: 956-961. (b)
- Oliver DW, Walker MS, Walters AE, Chatrath P, Lamberty BG. Anti-silicone antibodies and silicone containing breast implants. *Br J Plast Surg* 2000 Jul;53 (5): 410-414.
- Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Stout AP, Danishefsky I. Malignant tumors resulting from embedding plastics in rodents. *Science* 1953; 118: 305-310.

- Peter JB, Schoenfeld Y. Autoantibodies. Ed Elsevier. 1996; 810-821. Peters W, Keystone E, Smith D. Factors affecting the rupture of silicone gel breast implants. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 449-51.
- Peters W, Pugash R: Ultrasound analysis of 150 patients with silicone gel breast implants. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 7-9.
- Petit JY, Le M, Rietjens M, Contesso G, Lehmann A, Mouriesse H. Does long term exposure to gel-filled silicone implants increase the risk of relapse after breast cancer? *Tumori* 1998; 84: 525-528.
- Petit JY, Le MG, Mouriesse H, Rietjens M, Gill P, Contesso G et al. Can breast reconstruction with silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated by mastectomy for breast cancer? *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 115-119.
- Picha GJ: Analysis of the soft tissue response to components used in the manufacture of breast implants: Rat animal model . *Plast Reconstr Surg* 1991; 57: 490-500.
- Poppi V. Capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75:442.
- Prentice LM, Phillips DIW, Sarsera D, Beever K, McLachlan SM, Rees Smith B. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Acta Endocrinol* 1990;123:493-498.
- Press RI, Peebles C, Kumagai Y, et al. Antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. *Lancet* 1992; 340:1304-1307.

- Redfern AB, Ryan JJ, Su CT. Calcification of the fibrous capsule about mamary implants *Plast Reconstr Surg* 1977; 59:249-251.
- Robinson OG, Bradley EL, Wilson DS. Analisis of explanted silicone implants: a report of 300 patients. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 1-6; discussion 6-7.
- Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A, Del Ross T, Lagni M, Marson P et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontoly* 1990; 36: 104-111.
- Sanchez-Guerrero J, Schur PH, Sergent JS, Liang MH. Silicone breast implants and rheumatic disease. Clinical, immunologic, and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb; 37(2):158-68.
- Sanchez-Guerrero J, Colditz MB, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of conective-tissue diseases and symptoms. *NEJM* 1995; 332:1666-1670.
- Savrin RA, Martin EW, Ruberg RL: Mass lesion of the breast after augmentation mammoplasty. *Arch Surg* 1979; 114: 1423- 1424.
- Schusterman MA, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Ainslie N, Halabi S, et al. Incidence of autoimmune disease in patients after breast reconstruction with silicone gel implants versus autogenous tissue: a preliminary report. *Ann Plast Surg* 1993; 31:1-6.
- Shen G, Ojo-Amaize EA, Agopian MS, Peter JB. Silicate antibodies in women with silicone breast implants: Development of an assay for detection of humoral immunity. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:162-166



- Silver RM, Sahn EE, Allen JA et al. Demonstration of silicon in sites of connective-tissue disease in patients with silicone-gel breast implants. *Arch Dermatol* 1993; 129:63-68.
- Silverman GS, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: An epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1996; 124:744-756.
- Sinclair TM, Kerrigan CL, Sampalis J. Biodegradation of poliurethane foam, revisited in the rat model. *Plast and Reconst Surg.* 1995; 96: 1326-1335.
- Solomon G. A clinical and laboratory profile of symptomatic women with silicone breast implants. *Seminars in arthritis and rheumatism (suppl)* 1994; 24: 29-37.
- Spiera H: Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty. *JAMA* 1988; 260: 236-238.
- Spurgeon D. Breast implants do not appear to pose cancer risk, Alberta researcher says. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 1624-1626.
- Strom BL, Reidenberg MM, Freundlich B, Schinar R. Breast silicone implants and the risk of systemic lupus erythematosus. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1211-1214.
- Su CW, Dreyfus DA, Krizek TJ. Silicone implants and the inhibition of cancer. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96; 513-518.
- Tabatowsky K Elson CE Johnston WW. Silicon lymphadenopathy in a patient with a mammary prosthesis: Fine needle aspiration cytology, histology and analytical electron microscopy. *Acta Cytol* 1990; 34:10-14.

- Tenenbaum SA, Rice CR, Espinoza LR et al. Use of antipolymer antibody assay in recipients of silicone breast implants. *Lancet* 1997; 349:449-454.
- Tenenbaum SA, Cuéllar ML, Citera G, Silveira LH, Garry RF and Espinoza LR. Presented at the annual meeting of American College of Rheumatology, San Antonio, TX. November 1993. Abstract published in: *Arthr Rheum* 1993; 36; S118, A 123.
- Teuber SS, Rowley MJ, Yoshida SH, Ansari AA, Gershwin ME. Anticollagen antibodies are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmunity* 1993; 6 : 367-377.
- Utretsky BF, O'Brien JJ, Courtiss EH, Becker MD. Augmentation mammoplasty associated with a severe systemic illness. *Ann Plast Surg* 1979; 3: 445-447.
- Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A: Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 694-697.
- Van Oss CJ, Singer JM, Gillman CF *Immunol Commun* 1976, 5, 181.
- Varga J, Schumacher R, Jimenez S. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. *Annals of internal medicine* 1989; 111:377-383.
- Vasey FB, Havice DL, Bocanegra TS, Seleznick MJ, Bridgeford PH, Martínez-Osuna P, et al. Clinical findings in symptomatic women with silicone breast implants. *Seminars in arthritis and rheumatism*. (suppl) 1994; 24: 22-28.

- Vasey FB. Observation on women with breast implants. J Fla Med Assoc 1995 ; 82 : 348-351.
- Weisman MH, Vecchione TR, Albert D, Moore LT, Mueller LT. Connective-tissue disease following breast augmentation: a preliminary test of the human adjuvant disease hypothesis. Plast Reconstr Surg 1988; 82: 626-630.
- Wells KE, Cruse CW, Baker JL, Daniels SM, Stern RA, Newman C et al. The health status of women following cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg 1994 ; 93: 907-912.
- Wigley FM, Miller R, Hochberg MC, Stern V. Augmentation mammoplasty in patients with systemic sclerosis: Data from the Baltimore scleroderma research center and Pittsburgh scleroderma data bank (abstr). Arthritis Rheum 1992;35: S46.
- Wolf LE, Lappe M, Peterson RD, Ezrailson EG. Human immune response to polydimethylsiloxane: screening studies in a breast implant population. FASEB J 1993; 7: 1265-1268.
- Wolfe F."Silicone related symptoms" are common in patients with fibromyalgia:no evidence for a new disease. J Rheumatol 1999 May;26(5):1172-1175 (a)
- Wolfe F, Anderson J. Silicone filled breast implants and the risk of fibromyalgia and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 2025-2028.(b)
- Worton EW Seifert LN, Sherwood R: Late leakage of inflatable silicone breast prostheses. Plast Reconstr Surg 1980; 65: 302-306.

- Young VL, Nemecek JR, Schwartz BD, Phelan DL, Schorr MW. HLA typing in women with breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1497-1519.
- Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999; 26: 73-77.