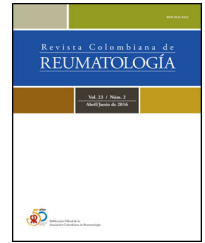




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Autoinmunidad en pacientes con implantes mamarios de silicona: una revisión exploratoria



Erika Alexandra Barroso da Silva^{a,b,*}, Lorena Vásquez Ortiz^a, Camila Aragón Salleg^a,
Ignacio Briceño Balcázar^{a,b}, Eduardo Tuta Quintero^{a,b}, Ximena Urrea^a,
Luis Gustavo Celis^a y Juan Pimentel^c

^a Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

^b Grupo de Genética Humana, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

^c Departamento de Medicina Familiar y Salud Pública, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2022

Aceptado el 29 de diciembre de 2022

On-line el 17 febrero 2023

Palabras clave:

Enfermedades reumáticas

Autoinmunidad

Implantes mamarios

Adyuvantes

Silicona

R E S U M E N

Los implantes mamarios de silicona son considerados dispositivos adyuvantes altamente inmunogénicos en el cuerpo humano; sin embargo, la evidencia médica que relaciona el desarrollo de enfermedades autoinmunes y el síndrome de autoinmunidad inflamatoria inducido por adyuvantes (ASIA) en pacientes usuarios de implantes mamarios no es concluyente. En el siguiente manuscrito se presenta una revisión sistemática exploratoria que se realizó empleando las bases de datos de Scopus y PubMed, incluyendo estudios observacionales analíticos y descriptivos sin límite de tiempo. Los 21 artículos incluidos pusieron en evidencia que las principales enfermedades autoinmunes asociadas a este grupo de pacientes fueron las enfermedades no diferenciadas del tejido conectivo, en tanto que la mayoría de los pacientes presentó sintomatología como fatiga crónica, artralgias, fiebre y mialgias. El objetivo del estudio es sintetizar y analizar la literatura médica actual sobre la frecuencia de las enfermedades reumatológicas concomitantes con ASIA en usuarios de implantes mamarios de silicona.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Autoimmunity in patients with silicone breast implants: An exploratory review

A B S T R A C T

Silicone breast implants are considered highly immunogenic adjuvant devices in the human body, however, the medical evidence linking the development of autoimmune diseases and Adjuvant-induced Inflammatory Autoimmunity Syndrome (ASIA) in patients using breast implants is not conclusive. In the following manuscript, an exploratory systematic review was carried out using the Scopus and PubMed databases, including analytical and descriptive observational studies with no time limit. Twenty-one articles were included, which

Keywords:

Rheumatic diseases

Autoimmunity

Breast implants

Adjuvants

Silicone

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: erikabada@unisabana.edu.co (E.A. Barroso da Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.12.005>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

showed that the main autoimmune diseases associated with this group of patients were undifferentiated diseases of connective tissue; most of the patients presented symptoms such as chronic fatigue, arthralgia, fever, and myalgia. The objective of this study is to synthesize and analyse the current medical literature on the frequency of rheumatological diseases concomitant with ASIA in users of silicone breast implants.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los implantes mamarios de silicona (IMS) fueron introducidos en el mundo de los procedimientos quirúrgicos estéticos por primera vez en 1960. En el año 2012, más de 330.000 mamoplastias de aumento en Estados Unidos usaron IMS¹. Infortunadamente, la silicona empleada en estos productos es altamente reactiva para el sistema inmune, lo cual genera respuestas antígeno-anticuerpo con diseminación sistémica vía hemolinfática. De esta manera, el uso de IMS se ha asociado con reacciones adversas sistémicas²⁻⁴ e incluso con el desarrollo de enfermedades reumatológicas⁵.

Shoenfeld y Agmon-Levin⁶ describieron por primera vez el síndrome de autoinmunidad inflamatoria inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés), inicialmente en 4 patologías: silicosis, síndrome de la guerra del Golfo, síndrome de miofascitis macrofágica y el fenómeno posvacunación. Los síntomas más comunes asociados a este síndrome son fatiga crónica, artralgias, artritis, mialgias, fiebre sin foco aparente, pérdida de memoria, trastornos del sueño, depresión, xerostomía y xeroftalmia^{2,3,5}.

En la actualidad se reconoce que usuarios de IMS pueden desarrollar ASIA y enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (Sc) y enfermedad de Still del adulto (ESA)^{1,7,8}. Pese a ello, es un fenómeno poco conocido dentro de los profesionales de la salud. Por otro lado, es necesario recopilar información científica sobre las posibles complicaciones sistémicas y los factores de riesgo genéticos y ambientales que predisponen al desarrollo de enfermedades reumatológicas. Por tal razón se lleva a cabo la presente revisión sistemática exploratoria, que reúne estudios de actualización en diagnóstico y manejo terapéutico de pacientes con IMS que desarrollaron ASIA, así como su relación con otras enfermedades autoinmunes.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los pasos propuestos por Arksey y O'Malley⁹ y revisados por Levac et al.¹⁰: 1) identificación de la pregunta de investigación; 2) identificación de estudios relevantes; 3) selección de estudios; 4) extracción de datos y 5) síntesis e informe de resultados. Esta revisión se adhirió a los elementos de la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)¹¹ ([archivo suplementario 1](#)). La pregunta de

investigación fue: ¿cuál es la naturaleza de la literatura médica existente que describe la relación entre el uso de IMS y el ASIA u otras enfermedades autoinmunes?

Se incluyeron estudios observacionales analíticos y descriptivos (estudios de cohorte, casos y controles, serie de casos y reportes de caso) en inglés y en español, sin límite de tiempo, con datos sobre pacientes usuarios de IMS y su asociación con enfermedades autoinmunes y síndrome de ASIA. Se excluyeron revisiones sistemáticas o revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, artículos de opinión, guías de manejo clínico, protocolos y documentos sin acceso al resumen o al texto completo.

Se incluyeron las bases de datos PubMed y Scopus, empleando términos clave así como operadores booleanos ([archivo suplementario 2](#)). Las referencias citadas en los documentos incluidos, si cumplían con los criterios de elegibilidad y no se habían identificado previamente, fueron tomadas en cuenta para una posible inclusión final. La revisión de los títulos y de los resúmenes de las publicaciones encontradas en las bases de datos fue realizada por tres autores independientes (EB, LV y CA), basándose en los criterios de elegibilidad. En las publicaciones en las que existía alguna duda acerca de su inclusión, los autores restantes se reunieron para decidir su inclusión o su exclusión.

Los artículos incluidos fueron revisados a texto completo por todos los autores. Las variables que guiaron la extracción de datos fueron: autores, año de publicación, país, tipo de documento o estudio, tamaño de muestra, características de la población objeto de estudio, objetivo, hallazgos principales, revista. Finalmente, se hizo una síntesis narrativa de las publicaciones incluidas en nuestra revisión.

Resultados

De 338 documentos identificados por la búsqueda, finalmente se incluyeron 21 artículos ([fig. 1](#)). Se identificaron reportes de caso (n=11), series de caso (n=5), estudios de cohorte retrospectiva (n=3), corte transversal (n=1) y casos y controles (n=1), con una muestra total de 25.307 pacientes. El país de origen de los autores con mayor frecuencia fue Israel (n=6), seguido de Países Bajos (n=3), Italia (n=3), México (n=2), Polonia (n=2), Estados Unidos (n=1), Inglaterra (n=1), España (n=1), Serbia (n=1) y Alemania (n=1). Las características generales de los documentos se encuentran en la [tabla 1](#). Las referencias de las publicaciones incluidas en esta revisión están disponibles en el [archivo suplementario 3](#).

Tabla 1 – Características de las 21 publicaciones incluidas

Autores y año	Tipo de estudio	País	Características de la población	Objetivo	Hallazgo principal / contribución	Revista	Limitaciones
Jara et al., 2012 ¹²	Reporte de caso	México	Paciente de 25 años femenina	Reportar el caso clínico de una paciente con ESA que se sometió a IMS en la adultez y desarrolló síndrome transitorio similar al lupus	Puede existir una estrecha relación entre la silicona extracapsular de los IMS con fibromialgia y enfermedades autoinmunes	Lupus	Reporte de un único caso
Kivity et al., 2012 ¹³	Reporte de caso y revisión	Israel	Paciente femenina de 56 años	Describir el desarrollo de manifestaciones cutáneas y eosinofilia 2,5 años después de la colocación de IMS y liposucción	El síndrome de ASIA se manifestó como una enfermedad similar a la esclerodermia con un espectro entre morfea y fascitis eosinofílica	Lupus	Escasa evidencia
Maijers et al., 2013 ¹⁴	Cohorte retrospectiva	Países Bajos	Ochenta pacientes femeninas, mediana 47 años (22-78 años)	Describen la asociación entre los IMS, síntomas sistémicos inexplicables y lo comparan con el síndrome de ASIA	La mayoría cumplió con dos criterios mayores para ASIA, 75% con antecedentes de intolerancia a la silicona, y 36 de estas mejoraron luego del retiro de los IMS	The Netherlands Journal of Medicine	Escasa evidencia actual
Cohen y Kappel, 2013 ¹⁵	Serie de casos	Países Bajos	Treinta y dos pacientes femeninas con IMS; mediana 49 años	Analizar el impacto de IMS en el sistema inmune de 32 pacientes en una clínica especializada en autoinmunidad	Los IMS pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y deficiencias inmunológicas	Immunologic Research	Sesgos de información, tamaño de la muestra escaso
Kappel et al., 2014 ¹⁶	Serie de casos	Estados Unidos	Tres pacientes hermanas con mediana de edad de 50 años	Describe el caso de 3 hermanas que presentan sintomatología posteriormente a IMS, con factor genético en el desarrollo de SIIS	Sugiere que el factor genético influye en el desarrollo de SIIS y al retirarlos y reemplazarlos con hidrogel mejoran los síntomas	Clinical and Experimental Immunology	Cantidad de la muestra, pirámide epidemiológica
Dagan et al., 2016 ¹⁷	Reporte de caso y revisión	Israel	Paciente femenina de 24 años	Describir la asociación del desarrollo de ESA posteriormente a la colocación de IMS	Definen la existencia de un vínculo entre la exposición a silicona y la aparición de condiciones autoinmunes reumáticas inflamatorias	Clinical Rheumatology	Escasa evidencia
Colaris et al., 2017 ¹⁸	Cohorte retrospectiva	Países Bajos	Doscientos pacientes: cohorte de Maastricht (n = 100), cohorte de Baylor (n = 100)	Cohorte de Maastricht con ASIA secundario a IMS diagnosticado en el 2014, comparado con cohorte de Baylor con diagnóstico de EMA de 1985 a 1992. Esta comparación tiene el fin de explorar si ASIA debido a SIIS es la misma EMA	Los autoanticuerpos fueron menores en el grupo de Maastricht al comparar las cohortes porque los IMS son menos inmunogénicos que los antiguos	Immunologic Research	Escasa evidencia epidemiológica y experimental, recomiendan mayores estudios

Tabla 1 – (continuación)

Autores y año	Tipo de estudio	País	Características de la población	Objetivo	Hallazgo principal / contribución	Revista	Limitaciones
Barilaro et al., 2016 ¹⁹	Reporte de caso y revisión	Italia	Paciente femenina de 48 años	Describen el primer caso de una paciente con ASIA, calcinosis cutis y enfermedad renal crónica posteriormente a la inyección de adyuvante tipo silicona	Se definió que los corticoesteroides son una excelente alternativa en casos en los cuales el retiro quirúrgico de la silicona no es posible	Immunologic Research	Se requieren más estudios, y que sean prolongados, para definir factores de riesgo individuales y de tipo genético
David et al., 2016 ²⁰	Reporte de caso	Israel	Dos pacientes femeninas de 61 y 63 años	Describen dos casos de pacientes diagnosticadas con asma en manejo con montelukast y expuestas a inyecciones de silicona que desarrollaron síndrome de Churg Strauss, y su asociación	Definieron que existe una asociación del montelukast y la silicona para el desarrollo de síndrome de Churg Strauss y de enfermedades autoinmunes	The Israel-Italy Meeting	Escasa evidencia de la literatura actual
Watad et al., 2018 ²¹	Serie de casos	Israel	Trescientos pacientes; 260 mujeres; 103 pacientes expuestas a silicona, mediana de edad 37,6 (RIC: 4-82 años)	Identificar pacientes con síndrome de ASIA, sus manifestaciones clínicas y su relación con otras enfermedades autoinmunes	Los pacientes con ASIA presentan enfermedades autoinmunes concomitantes hasta en el 89% y en aquellos con IMS hay mayores manifestaciones clínicas	Clinical Rheumatology	Tamaño de la muestra
Scanzi et al., 2017 ²²	Casos y controles	Italia	Noventa y dos pacientes con ENDTC y 92 pacientes control, mediana de edad 44 años	Estudiar pacientes afectados por ENDTC expuestas a diferentes adyuvantes desencadenantes del síndrome de ASIA	La predisposición genética y la exposición ambiental a los adyuvantes en los implantes mamarios dan lugar a signos y síntomas de autoinmunidad sistémica	Immunologic Research	Sesgo de información
Pavlov-Dolijanovic y Vujasinovic, 2017 ²³	Reporte de caso y revisión	Serbia	Tres pacientes femeninas de 28, 37 y 55 años	Reportar 3 casos de pacientes con síndrome de ASIA secundario a IMS	Describen la relación entre los IMS y el síndrome de ASIA, así como avances diagnósticos y terapéuticos, como lo es el retiro de los implantes	Rheumatology	Escasa evidencia
Wehr et al., 2017 ²⁴	Reporte de caso	Alemania	Paciente femenina de 25 años	Reportan un caso raro de una paciente con ESA y síndrome de ASIA secundarios a IMS	Muestran por primera vez uso de pruebas para el diagnóstico como el PET-SCAN y tinción específica de tejido mamario para macrófagos, para mejorar el diagnóstico y la patogenia de la ESA	Zeitschrift fur Rheumatologie	Se requieren estudios adicionales epidemiológicos y experimentales

Tabla 1 – (continuación)

Autores y año	Tipo de estudio	País	Características de la población	Objetivo	Hallazgo principal / contribución	Revista	Limitaciones
Alijotas et al., 2018 ²⁵	Cohorte retrospectiva y revisión	España	Cuarenta y cinco pacientes, 40 de género femenino	Analizar casos de síndrome de ASIA relacionado con inyecciones de biomateriales e IMS, ácido hialurónico y acrilamidas en una cohorte de pacientes españoles	Los biomateriales y las prótesis de silicona pueden producir trastornos autoinmunes sistémicos de aparición tardía o reacciones inflamatorias que pueden evolucionar a trastornos autoinmunes	Immunologic Research	Escasa evidencia
Bolaños et al., 2018 ²⁶	Reporte de caso	México	Paciente femenina de 31 años	Establecer a la siliconosis como una probable causa de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y conocer más a fondo la relación entre ambos padecimientos	Describen a la siliconosis como posible agente causal de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, aunque no hay reportes de caso de este tipo que hablen de coadyuvantes como probables desencadenantes de este tipo de linfadenopatía	Medicina Interna de México	Es necesario un mejor reporte epidemiológico para poder establecer a la siliconosis como una posible causa
Watad et al., 2018 ²⁷	Estudio transversal	Israel	Pacientes femeninas libres de IMS 98.604, y un grupo de 24.651 usuarias de IMS; mediana de edad 47 años (RIC: 40-58 años)	Evaluar la asociación entre los implantes mamarios de silicona y los trastornos autoinmunes/reumáticos más relevantes clínicamente, utilizando una gran base de datos poblacional	Existe una asociación entre el uso de implantes mamarios de silicona y la presencia de enfermedades autoinmunes de tipo reumáticas, en este caso específicamente la esclerosis sistémica	International Journal of Epidemiology	No se contaba con la fecha exacta de la inserción de los implantes mamarios, sesgo de información proporcionada por la base de datos
Watad et al., 2019 ²⁸	Serie de casos	Israel	Quinientos pacientes, 62 expuestas a silicona; mediana edad 43 ± 17 años	Analizar 500 casos de síndrome de ASIA entre abril del 2016 y enero del 2019 y explorar la relación entre las enfermedades inmunomediadas después de la exposición a adyuvantes (vacunas y silicona)	Los trastornos inmunomediados asociados a adyuvantes son predominantemente de naturaleza autoinmune en lugar de innata o autoinflamatoria	Clinical Immunology	Se requieren mayores estudios epidemiológicos y experimentales que apoyen los resultados obtenidos
Wroński et al., 2019 ²⁹	Reporte de caso y revisión	Polonia	Paciente femenina 48 años	Describir la asociación entre la rotura de IMS y el desarrollo de la esclerodermia	En personas con una predisposición genética, las células pueden convertir una reacción aguda en una reacción crónica, lo que puede desencadenar una enfermedad sistémica	Reumatología 2019	Reporte de caso único, sumado a la escasa evidencia actual

Tabla 1 – (continuación)

Autores y año	Tipo de estudio	País	Características de la población	Objetivo	Hallazgo principal / contribución	Revista	Limitaciones
Woźniak et al., 2020 ³⁰	Serie de casos	Polonia	Treinta pacientes femeninas; edad media 39,5 años	Evaluar la incidencia de las características clínicas del síndrome de ASIA después de mamoplastia de aumento con hidrogel de poliacrilamida	El hidrogel de poliacrilamida, aunque limita la invasividad del procedimiento en relación con los IMS, aumenta el riesgo de desarrollar síntomas del síndrome de ASIA	Rheumatology International	Tamaño de la muestra escaso
De Stefano et al., 2020 ³¹	Reporte de caso	Italia	Paciente femenina de 38 años	Presentar el caso de una mujer con rotura de un IMS, fibromialgia y cardiomiopatía nemalínica esporádica de inicio tardío, en presencia de anticuerpos antinucleares y autoanticuerpos anti-CenpB	La SIIS a veces suele asociarse con síntomas que cumplen criterios diagnósticos para una ETC	Clinical Neurology and Neurosurgery	Este tipo de miopatía no se había descrito previamente asociado a SIIS con mecanismos inflamatorios desencadenados por la silicona
Carrera-Muñoz et al., 2021 ³²	Reporte de caso	Inglaterra	Paciente femenina de 45 años	Establecer la relación que existe entre los IMS y el riesgo de desarrollar desórdenes autoinmunes	Puede existir una relación entre la exposición a IMS y una posterior manifestación sistémica agresiva del síndrome de ASIA	Clinical Kidney Journal	Escasa evidencia que establezca si existe relación entre la exposición sistémica a silicona y las enfermedades autoinmunes

ASIA: síndrome autoinmune/inflamatorio asociado a adyuvantes; EMA: enfermedad mamaria secundaria a adyuvantes; ENDTC: enfermedades no diferenciadas del tejido conectivo; ESA: enfermedad de Still del adulto; ETC: enfermedades de tejido conectivo; IMS: implantes mamarios de silicona; SIIS: síndrome de incompatibilidad asociado a implantes de silicona.

Estudios de cohorte retrospectiva

Colaris et al.¹⁸ compararon una primera cohorte de Maastricht de 99 mujeres y una segunda cohorte de Baylor de 100 pacientes femeninas, ambas con síntomas y criterios para el ASIA. La cohorte de Maastricht presentó una mediana de edad de colocación de IMS de 33 años (RIC: 14-56), inicio de los síntomas a los 41 años en promedio (RIC: 20-68) y un periodo de latencia entre el procedimiento estético y los síntomas de 4 años (RIC: 1-39). Al momento del diagnóstico las pacientes tenían un promedio de 49 años (RIC: 27-72), y transcurrieron 13 años (RIC: 2-43) desde el procedimiento estético hasta el diagnóstico. Dentro de las reacciones adversas locales reportadas se encontraron contracturas capsulares y rotura del implante, en tanto que el 70% de la población presentó linfadenopatías. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron artralgias y fatiga crónica. Dieciocho pacientes presentaron enfermedad no diferenciada del tejido conectivo (ENDTC), 5 vasculitis, 4 AR y 3 enfermedad granulomatosa. El 50% de los pacientes presentó mejoría de síntomas posteriormente al retiro de IMS.

En la cohorte de Baylor¹⁸ se evaluó a 97 usuarias de IMS, 3 de las cuales habían recibido inyecciones de silicona líquida, 76 cursaron con contractura capsular asociada con sensibilidad, dolor e infecciones en mamas, y 58 presentaron linfadenopatías. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fatiga crónica y mialgias. Más del 95% de la cohorte se retiró los implantes, pero no se describió si hubo mejoría de los síntomas, mientras que 33 pacientes presentaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. En ambas cohortes un 80% eran usuarias de IMS como procedimiento netamente estético y la sintomatología fue similar. Los autores comentaron que la presencia de menor positividad de anticuerpos en la cohorte de Maastricht se debe probablemente a que los IMS actuales son menos inmunogénicos.

En un estudio retrospectivo, Alijotas et al.²⁵ reportaron 45 casos de pacientes que presentaban síntomas de respuesta inflamatoria sistémica, de los cuales el 88,8% eran de género femenino y el 42% usuarias de IMS. Los síntomas principales por los cuales consultaron fueron artralgias, debilidad muscular, mialgias, eritema palmar y artritis. Los trastornos

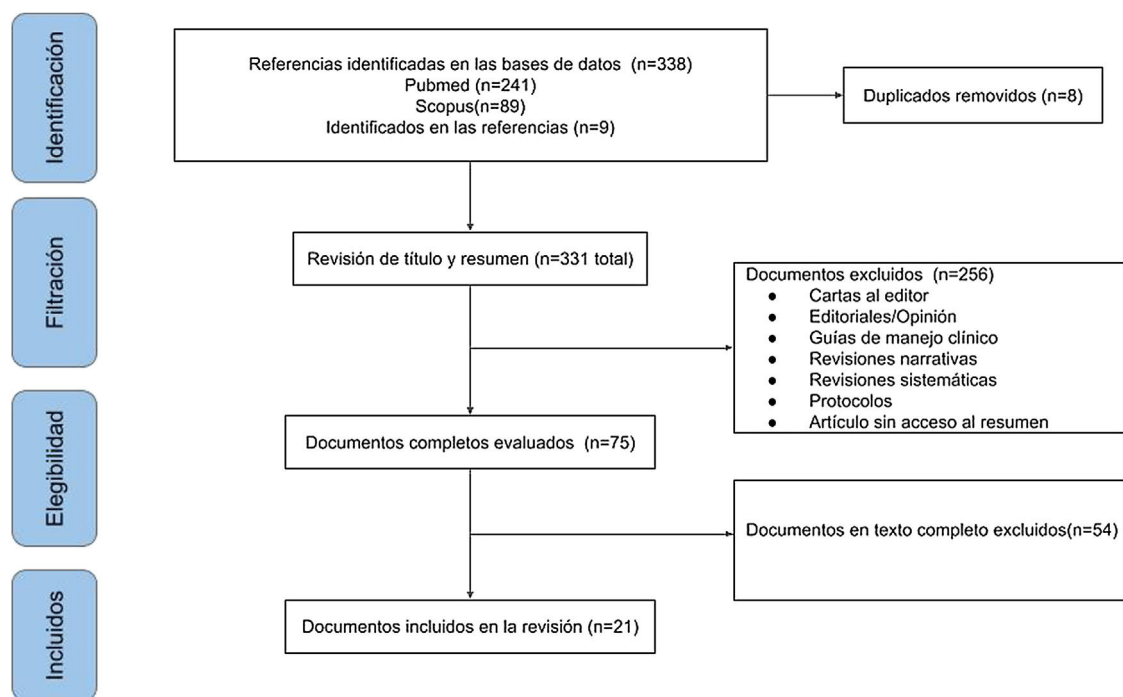


Figura 1 – Flujograma PRISMA.

autoinmunes que se presentaron fueron: ENDTC, síndrome de Sjögren, Sc, poliartritis seropositiva, vasculitis, sarcoidosis y enfermedad de Crohn. Con respecto a los resultados de laboratorio se obtuvo ANA positivo, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-RO. El 55,5% de la población total presentó HLA-B*8 positivo. Se retiraron los IMS y biomateriales en 10 pacientes, de las cuales 6 presentaron mejoría clínica, y se inició manejo inmunomodulador principalmente con prednisona e hidroxicloroquina. Los investigadores concluyeron que los biomateriales utilizados en procedimientos estéticos, cosméticos, odontología y cirugía plástica son capaces de desencadenar síntomas locales y posteriormente desarrollar desórdenes autoinmunes.

Casos y controles

Scanzi et al.²² evaluaron 92 pacientes con ENDTC y 92 controles sanos por medio de un cuestionario, para lo cual indagaron sobre la exposición a adyuvantes y el perfil autoinmune de cada uno. Los pacientes con ENDTC mostraron una mayor exposición a las vacunas contra el virus de la hepatitis B, el toxoide tetánico, los implantes metálicos, el tabaquismo y la contaminación, en comparación con controles. Los pacientes expuestos a vacunas o IMS asociado con ENDTC presentaron síntomas como fatiga crónica y otros que sugerían autoinmunidad. Por tanto, los autores consideraron que el ASIA y la ENDTC pueden estar relacionados entre sí, y que factores genéticos y condiciones ambientales pueden inducir signos y síntomas de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Estudio transversal

Watad et al.²⁷ describieron la asociación entre el uso de IMS y trastornos autoinmunes en un grupo de 24.651 pacientes y un grupo control de 98.604 pacientes sanos. El grupo de pacientes con IMS contaba con mayor prevalencia de tabaquismo y cáncer de mama en comparación con el grupo sin implantes. Un modelo multivariado mostró una asociación entre las usuarias de IMS y las enfermedades autoinmunes (OR ajustado: 1,22; IC 95%: 1,18-1,26), siendo las más frecuentes: sarcoidosis (OR ajustado: 1,98; IC 95%: 1,5-2,6), Sc (OR ajustado: 1,63; IC 95%: 1,26-2,11) y síndrome de Sjögren (OR ajustado: 1,58; IC 95%: 1,26-1,97). Los autores reportaron una asociación de IMS y enfermedades autoinmunes como sarcoidosis, Sc y síndrome de Sjögren.

Serie de casos

Kappel et al.¹⁶ reportaron una serie de 3 casos de hermanas portadoras de una mutación del gen BRCA-1, por lo que todas se sometieron a mastectomía preventiva y reconstrucción con IMS texturizados en el año 2004, el 2005 y el 2006, respectivamente. Posteriormente a la reconstrucción, las 3 pacientes desarrollaron síntomas de fatiga, artralgias, mialgias y trastornos del sueño que se atribuyeron a los IMS. En el año 2009 se les realizó cambio de implantes mamarios por unos de Monobloc Hydrogel libres de silicona. Posteriormente a este procedimiento, los síntomas mejoraron de manera apreciable. En cuanto a hallazgos de exámenes de laboratorio, se evidenció la presencia de ANA con patrón de tinción nuclear de motas finas en las tres pacientes. Los autores postularon que el

síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona puede ser parte del ASIA, y que cuando ocurre rotura del implante se estimula el sistema inmune, lo que promovería la aparición de estos síndromes.

Watad et al.²¹ reportaron los resultados de 300 casos de ASIA, con el 86,7% de pacientes femeninas, el 13,3% de pacientes masculinos y una edad media de aparición de la enfermedad de 37,6 años (RIC: 4-82 años). El registro de las bases de datos fue analizado por médicos y reumatólogos para validar los reportes de casos y asegurarse de que cumplieran criterios del ASIA. Síntomas como artralgia, mialgias, fatiga crónica y alteraciones en el sueño fueron los más frecuentes. El 89% presentó otra condición autoinmune diagnosticada, y de estas, la más común fue la ENDTC. Los ANA resultaron positivos en el 51,7% de los pacientes. Se concluyó que las manifestaciones clínicas varían según el tipo de adyuvante empleado, el género del paciente y las condiciones intrínsecas de la persona.

Pavlov-Dolijanovic y Vujasinovic²³ reportaron 3 casos de pacientes femeninas de 28 (paciente A), 37 (paciente B) y 55 (paciente C) años, usuarias de IMS, que consultaron por síntomas relacionados con el procedimiento y que cumplieron con criterios para el ASIA. La paciente A tenía antecedente de 2 abortos espontáneos, era fumadora activa y presentó artralgias de articulaciones pequeñas un año después de la colocación de IMS. En este caso se hizo un manejo con antiinflamatorios no esteroideos y terapia inmunosupresora. A la paciente se le hicieron estudios de PCR y test de crioglobulina, los cuales fueron positivos; el resto de los exámenes autoinmunes fueron negativos. La paciente B consultó 10 años después del procedimiento estético por fatiga, fenómeno de Raynaud severo y artralgias en extremidades inferiores. No tenía antecedentes familiares de enfermedad autoinmune y los estudios de anticuerpos y capilaroscopia fueron normales, por lo cual se le hizo tratamiento para sintomatología con antagonista de receptor de angiotensina II, aspirina, vitamina C y vitamina E. La paciente C era fumadora activa y tenía alergia al ácido pipemídico. Diez años después de la colocación de IMS inició con fenómeno de Raynaud y luego de 5 años síntomas de artralgias en articulaciones pequeñas, disfagia para sólidos, telangiectasias en manos, anticuerpos anticentrómeros positivos y capilaroscopia con patrón sugestivo de Sc, por lo que tuvo manejo con metotrexato y ciclofosfamida. Adicionalmente, 2 años después cursó con una infección mamaria izquierda que fue tratada con antibioticoterapia intravenosa exitosa. Los investigadores concluyeron que los síntomas asociados con los IMS inician años después, durante los cuales se presenta la rotura de dichos implantes o migración de la silicona, lo cual desencadena diferentes enfermedades reumatológicas.

Reportes de casos

Jara et al.¹² reportaron el caso de una mujer de 25 años con antecedentes de artritis juvenil idiopática tratada exitosamente con aspirina y prednisona desde los 11 años. Se describió cuadro clínico de 2 años de evolución dado por poliartritis periférica y fiebre de predominio vespertino. La paciente refirió que el inicio de los síntomas fue posterior a la realización de una mamoplastia de aumento con IMS

a los 22 años. En los exámenes de laboratorio solicitados en esta hospitalización llamaron la atención unos ANA de 1:160. Los autores hicieron un diagnóstico de LES con compromiso articular e iniciaron manejo con prednisona y cloroquina, con adecuada evolución.

Dagan et al.¹⁷ reportaron el caso de una paciente de 24 años quien consultó por cuadro clínico de 6 semanas de fiebre, artralgias, dolor pleurítico y odinofagia. La paciente tenía antecedentes de amigdalectomía a los 18 años y mamoplastia de aumento con IMS a los 21 años. Al examen físico se evidenció disnea y ruidos respiratorios disminuidos en la base izquierda. Los exámenes de laboratorio de ingreso reportaron leucocitosis con neutrofilia, proteína C reactiva (PCR) en 13.973 mg/dl, elevación de enzimas hepáticas, hiperferritinemia en 1.178 ng/ml y lactato deshidrogenasa elevada. Ante la persistencia de los síntomas se solicitó ANA, anticuerpos nucleares extraíbles y factor reumatoide, los cuales fueron negativos. Una tomografía por emisión de positrones reportó presencia de escaso líquido periprotésico. La paciente fue diagnosticada con ESA, para lo cual se utilizaron los criterios de Yamaguchi, y se inició manejo inmunomodulador con prednisona hasta el control de la respuesta inflamatoria sistémica. Durante el año siguiente presentó varios episodios de fiebre, dolor pleurítico y artralgias en manejo con corticoides sistémicos, metotrexato e hidroxiclороquina sin control de los síntomas, por lo cual se inició manejo con medicamentos biológicos. Los autores propusieron una relación entre la exposición a los IMS y la aparición de condiciones reumáticas o autoinmunes.

Wehr et al.¹⁴ reportaron el caso de una mujer de 25 años que presentó cuadro clínico de una semana de evolución consistente en dolor abdominal, fiebre de 40°C, mialgias y erupción cutánea. Al examen físico presentaba linfadenopatía axilar y dolor moderado asociado, exámenes de laboratorio con leucocitosis, PCR elevada, transaminasas aumentadas 4 veces y ecografía abdominal con hepatoesplenomegalia. Se descartaron causas infecciosas, neoplásicas y síndrome de poliarteritis nodosa. Los autores consideraron que dichos resultados podrían estar asociados con un componente autoinmune. La paciente se sometió un año antes a colocación de IMS, por lo que se sospechó un síndrome de respuesta sistémica contra estos, y adicionalmente cumplió con los criterios de Yamaguchi para ESA. Se decidió retirar los implantes mamarios, tras lo cual hubo mejoría.

Discusión

En el presente estudio se describió la literatura acerca de las enfermedades autoinmunes en pacientes usuarios de IMS con ASIA. Las ENDTC, el síndrome de Sjögren, la tiroiditis autoinmune, la Sc y la ESA fueron las enfermedades autoinmunes de mayor frecuencia en población usuaria de IMS¹²⁻³². La mayoría de los pacientes presentaron sintomatología dada por fatiga crónica, artralgias, fiebre y mialgias, la cual iniciaba de uno a diez años después de la colocación de IMS^{12,20,28,30}. Dentro de los principales antecedentes se reportaron el tabaquismo activo y la alergia/atopia, y en cuanto al perfil inmunológico, los ANA fueron positivos (n=477 pacientes) en la mayoría de los estudios incluidos^{12-17,28,31}. El manejo inmunosupresor y el retiro quirúrgico de los

implantes se relacionaron con una adecuada evolución clínica e incluso con la remisión total de la sintomatología en algunos casos^{15,19,32}.

Se ha reportado que la exposición a silicona, agentes infecciosos, componentes de vacunas, sales de aluminio y escualeno es desencadenante de una respuesta inmune descontrolada, la cual mejora una vez se retiran estos agentes del cuerpo humano^{33,34}. Estos adyuvantes potencian las respuestas de los linfocitos T CD4 y de macrófagos, lo que hace que la reacción inflamatoria se perpetúe al formarse tejido capsular alrededor del implante, de manera que se incrementa el riesgo de contractura capsular y se desencadenan enfermedades reumatológicas³⁴. La silicona, al ser altamente inmunogénica, es capaz de ocasionar enfermedades autoinmunes como AR, LES, polimiositis y Sc. Sin embargo, aquellos individuos con predisposición genética y exposición a factores ambientales como el humo del tabaco son más susceptibles de padecer dichas patologías concomitantes con el ASIA^{7,23,33}. Con respecto a los genes que se han estudiado en los últimos años en usuarios de IMS y el ASIA, se han encontrado resultados positivos para el gen PTPN22 y el HLA clase II tipos DR4, DR53, DR51, DQ2, DQB1, DRB1 y DQA1*0102^{2,3,7,33}. Los factores de riesgo, los antecedentes y los marcadores genéticos deben ser considerados por los profesionales de la salud y los protocolos institucionales para una adecuada estratificación del riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en población sometida a mamoplastias de aumento con IMS^{2,7}.

Desde la creación de los IMS, la realización de procedimientos quirúrgicos netamente estéticos como la mamoplastia de aumento ha tenido gran demanda; sin embargo, es importante resaltar que un número importante de pacientes se sometió a la colocación de estos dispositivos por reconstrucciones mamarias secundarias a antecedentes de cáncer de mama, debido al desarrollo de enfermedades reumáticas en pacientes oncológicos^{16,35,36}. Si bien los adyuvantes son considerados cuerpos extraños en el organismo, capaces de desencadenar respuestas inmunes descontroladas, no se puede excluir que ocurra una activación del sistema inmune en pacientes con cáncer de mama usuarios de IMS, favorecido por la interacción entre procesos carcinogénicos e inmunogénicos, o por las terapias de quimioterapia o radioterapia³¹. Hasta el momento, la evidencia disponible que establece la asociación entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y las poblaciones sometidas a reconstrucción mamaria por procesos neoplásicos es limitada, por lo que es necesario un mayor número de estudios que describan los hallazgos fisiopatológicos y clínicos.

De Boer et al.³⁷ llevaron a cabo una revisión sistemática en PubMed, Medline, Embase, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, y evaluaron la eficacia del retiro de los IMS como tratamiento para pacientes con sintomatología asociada. Los autores reportaron que el retiro de estos implantes puede reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida hasta en un 75% de la población, datos similares a los reportados por nosotros. Entre los principales procesos fisiopatológicos responsables de la disminución de síntomas al momento del retiro de cuerpos extraños se encuentran la disminución de la secreción de citocinas proinflamatorias,

la proliferación de fibroblastos y la infiltración linfocítica al tejido mamario, efectos potenciados por el manejo médico inmunosupresor^{38,39}.

Las ENDTC son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes que comparten manifestaciones clínicas y resultados paraclínicos de LES, Sc, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, polimiositis y AR, pero no cumplen los criterios diagnósticos de estos⁴⁰. Existe un riesgo significativo de desarrollar enfermedades autoinmunes en pacientes con ASIA usuarios de IMS²⁷, aunque la inespecificidad en la caracterización de las manifestaciones de esta enfermedad puede ser una limitante al momento de realizar el diagnóstico simultáneo con ASIA. Se necesita un mayor número de estudios que evalúen las características clínicas y exámenes de laboratorio para un enfoque diagnóstico y terapéutico oportuno en usuarios de implantes mamarios⁴¹.

Limitaciones

La mayoría de los estudios encontrados fueron descriptivos, de tipo reporte de caso, por lo que la muestra estudiada es reducida. Adicionalmente, en la presente revisión sistemática exploratoria no se llevó a cabo una evaluación de la calidad de los estudios incluidos, debido a que no forma parte de los objetivos descritos de la guía PRISMA-ScR¹¹.

Conclusión

La literatura científica existente reporta una asociación entre el uso de IMS y el desarrollo de ASIA y enfermedades reumáticas como ENDTC, síndrome de Sjögren, Sc y ESA. Las principales manifestaciones clínicas reportadas son fatiga crónica, artralgias, fiebre y mialgias. El manejo con inmunomoduladores y el retiro de los implantes permiten usualmente un adecuado control de la enfermedad. Se requiere un mayor número de estudios que evalúen características clínicas y factores de riesgo en pacientes usuarias de IMS que puedan predisponer el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este trabajo de investigación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2022.12.005](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.12.005)

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy Y, Baytner-Zamir R. Silicone and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). En: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Tomljenovic L,

- editores. Vaccines and autoimmunity. Wiley-Blackwell; 2015. p. 79–86.
2. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) — An update. *Lupus*. 2017;26:675–81, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316686406>.
 3. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J*. 2012;14:137–8.
 4. Carvalho JF, Barros SM, Branco JC, Fonseca JE. Asia or Shoenfeld's syndrome: Highlighting different perspectives for diffuse chronic pain. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:10–2.
 5. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1259–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.003>.
 6. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36:4–8, <http://dx.doi.org/10.16/j.jaut.2010.07.003>.
 7. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol*. 2015;34:1661–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-2931-0>.
 8. Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:12–7, <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-199801000-00003>.
 9. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19–32, <http://dx.doi.org/10.1093/geront/gnz021>.
 10. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
 11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467, <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>.
 12. Jara LJ, Medina G, Gómez-Bañuelos E, Saavedra MA, Vera-Lastra O. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012;21:140–5, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311430970>.
 13. Kivity S, Katz M, Langevitz P, Eshed I, Olchovski D, Barzilai A. Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East: Morphea following silicone implantation. *Lupus*. 2012;21:136–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311429551>.
 14. Majers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study. *Neth J Med*. 2013;71:534–40.
 15. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013;56:293–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8401-3>.
 16. Kappel RM, Cohen Tervaert JW, Pruijn GJ. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) due to silicone implant incompatibility syndrome in three sisters. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:256–8.
 17. Dagan A, Kogan M, Shoenfeld Y, Segal G. When uncommon and common coalesce: Adult onset Still's disease associated with breast augmentation as part of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Rheumatol*. 2016;35:1643–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-2869-2>.
 18. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: A comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017;65:120–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8821-y>.
 19. Barilaro G, Spaziani Testa C, Cacciani A, Donato G, Dimko M, Mariotti A. ASIA syndrome, calcinosis cutis and chronic kidney disease following silicone injections. A case-based review. *Immunol Res*. 2016;64:1142–9.
 20. David PR, Dagan A, Colaris M, de Boer M, Cohen Tervaert JW, Shoenfeld Y. Churg-Strauss syndrome: Singulair or silicone (or both?). *Isr Med Assoc J*. 2016;18:168–70.
 21. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: Descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37:483–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3748-9>.
 22. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res*. 2017;65:150–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-017-8912-4>.
 23. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: Description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int*. 2017;37:1405–11.
 24. Wehr A, Grieb G, Trautwein C, Streetz K. Unusual onset of adult still's disease due to a systemic reaction to artificial breast implants. *Z Rheumatol*. 2017;76:547–9.
 25. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants — ASIA — related to biomaterials: Analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res*. 2018;66:120–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-017-8980-5>.
 26. Bolaños-Aguilar MA, Celis-Vera KD, Barragán-Garfias JA, Orrantia-Vértiz M, Duarte-Mote J. Kikuchi-Fujimoto disease in presentation with silicosis. *Med Interna Mex*. 2018;34:335–41.
 27. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: A real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1846–54, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyy217>.
 28. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>.
 29. Wroński J, Bonek K, Stanisławska-Biernat E. Scleroderma-like syndrome in a woman with silicone breast implants — case report and critical review of the literature. *Reumatologia*. 2019;57:55–8, <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2019.83241>.
 30. Woźniak-Roszkowska E, Maślińska M, Gierej P, Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: A study in Poland. *Rheumatol Int*. 2020;40:1851–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04605-5>.
 31. De Stefano L, Volpi N, de Stefano P, Ginanneschi F, Frati E, Rossi A. Sporadic late-onset nemaline myopathy in a patient with silicone breast implants. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;196:105999, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105999>.
 32. Carrera Muñoz C, González Rodríguez J, Abó Rivera A, Estarán E, Roig Cárcel J, Segarra Medrano A. Systemic sclerosis and

- microscopic polyangiitis after systemic exposure to silicone. *Clin Kidney J.* 2021;14:1848–50, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab058>.
33. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical examples of the concept of the ASIA syndrome. *Biomolecules.* 2020;10:1436, <http://dx.doi.org/10.3390/biom10101436>.
 34. Bassetto F, Scarpa C, Vindigni V, Doria A. The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: A piece in the puzzle of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237:1117–22, <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2012.012151>.
 35. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1169–77, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2019-3>.
 36. Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen ÇŞ, Soran A. Autoimmune thyroid disease and breast cancer prognosis. *J Breast Health.* 2015;11:67–71, <http://dx.doi.org/10.5152/tjbh.2015.2462>.
 37. De Boer M, Colaris M, van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert JW. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res.* 2017;65:25–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8813-y>.
 38. Aziz NM, Vasey FB, Leaverton PE, Other E. Comparison of clinical status among women retaining or removing gel breast implants. *Am J Epidemiol.* 1997;145:191.
 39. Rohrich RJ, Kenkel JM, Adams WP, Beran S, Conner WC. A prospective analysis of patients undergoing silicone breast implant explantation. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:2529–37.
 40. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun.* 2014;48-49:50–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.019>.
 41. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:615–20.