



**EFICACIA DEL MANEJO DEL SÍNDROME DE ASIA ASOCIADO A
IMPLANTES MAMARIOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA**

Laura Santos Ardila

Víctor Vásquez Urrutia

Maria Camila Mosquera Romero

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD CES
Facultad de medicina

ESPECIALIZACIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA.

Bogotá D.C, diciembre del 2022



EFICACIA DEL MANEJO DEL SÍNDROME DE ASIA ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Trabajo de investigación para optar al título de especialista en epidemiología

Laura Santos Ardila MD

laura.santosa@urosario.edu.co

Víctor Vásquez Urrutia MD

victori.vasquez@urosario.edu.co

Maria Camila Mosquera Romero MD

mariacam.mosquera@urosario.edu.co

Tutor temático:

Dra. Marcela Sanchez Vargas

Tutor metodológico:

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA

anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD CES

Facultad de medicina

BOGOTÁ DC 2022

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

RESUMEN.....	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
1.3 PREGUNTA DE REVISIÓN.....	11
2. ANTECEDENTES.....	12
2.1 Síndrome de ASIA	12
2.1.1 Definición.....	12
2.1.2 Epidemiología	13
2.1.3 Fisiopatología.....	14
2.2 Cuadro clínico.....	16
2.2.1 Diagnóstico	18
2.3 Tratamiento.....	20
3. OBJETIVOS.....	23
4. METODOLOGÍA	24
4.1 Protocolo y registro	24
4.2 Criterios de elegibilidad.....	24
4.3 Fuentes de información.....	25
4.4 Estrategia de búsqueda	25
4.5 Proceso de selección de los estudios	26
4.6 Proceso de extracción de los datos.....	27
4.7 Listado de ítems.....	27
4.8 Evaluación del riesgo de sesgo.....	28
4.9 Medidas del efecto.....	28
4.10 Métodos de síntesis	28
4.11 Valoración de la calidad de la evidencia.....	28
5. RESULTADOS	29
6. DISCUSIÓN.....	47
7. CONCLUSIONES:	50
8. FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	51
9. DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS	51
10. REFERENCIAS	52

11. ANEXOS..... 57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Vacunas asociadas a autoinmunidad.....	12
Tabla 2. Criterios de Schoenfeld.....	18
Tabla 3. Criterios De Alijotas-Reig J.....	19
Tabla 4. Estratificación propuesta de la enfermedad de implantes mamario basada en la enfermedad preexistente y resultado probable.....	21
Tabla 5. Estrategias de manejo según cada hipótesis etiológica de la enfermedad de los implantes mamarios.....	21
Tabla 6. Estrategia de búsqueda de la información.....	25
Tabla 7. Datos generales de los artículos revisados.	31
Tabla 8. Datos generales artículos excluidos.....	33
Tabla 9. Sintomatología en común reportada por las pacientes.....	35
Tabla 10. Tabla resumen evidencia estudios de cohortes	37
Tabla 11. Síntesis de la evidencia de estudios observacionales	40
Tabla 12. Síntesis de la evidencia desenlaces a largo plazo	43

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Ilustración 1. Fisiopatología del Síndrome de Asia.	16
Ilustración 2 Flujograma de búsqueda de la información.....	29
Ilustración 3 Riesgo de sesgo de los estudios.....	44
Ilustración 4 Resumen riesgo de sesgo por artículo	45

ÍNDICE DE ANEXOS:

Anexo 1 Listas de chequeo de JBI	57
Anexo 2. Evaluación riesgo de sesgo artículos incluidos lista de chequeo JBI - Estudios transversales	59
Anexo 3. Evaluación riesgo de sesgos de los artículos incluidos con lista de chequeo de JBI - Estudios de cohortes.....	61
Anexo 4. Evaluación calidad de la evidencia GradePRO	63

RESUMEN

Introducción: los implantes mamarios de silicona, ya sea con fines reconstructivos y estéticos, son una de las cirugías plásticas más realizadas en el mundo y especialmente en Colombia. En las últimas décadas, se ha visto el auge de la posible asociación de este dispositivo con la aparición de enfermedades autoinmunes como lo es el síndrome de ASIA. Sin embargo, no es clara la eficacia de las decisiones clínicas empleadas en su tratamiento.

Objetivo: describir la eficacia de las alternativas de tratamiento para el síndrome de ASIA.

Población: individuos con diagnóstico de síndrome de ASIA

Intervención: manejo farmacológico o explantación de implantes mamarios.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos pubmed, scielo, scopus y web science, siguiendo la guía de PRISMA P y JBI.

Resultados: se incluyeron 8 artículos en total donde se evidenció que existe mejoría sintomática posterior a la explantación mamaria con o sin capsulectomía total que se mantuvo de 1 mes a 3.5 años posterior al procedimiento.

Discusión: hace falta más evidencia sobre la efectividad a largo plazo de la explantación mamaria en el síndrome de ASIA asociado a los implantes mamarios y sobre otros abordajes no quirúrgicos.

PALABRAS CLAVE: tratamiento, explantación de implantes de silicona, manifestaciones sistémicas, criterios de síndrome de ASIA, desenlaces a largo plazo.

ABSTRACT

Introduction: Silicone breast implants, whether for reconstructive or aesthetic purposes, are one of the most performed plastic surgeries in the world and especially in Colombia. In the last decades, the concern about the possible association of this device with the appearance of autoimmune diseases such as ASIA syndrome has increased. However, the efficacy of the clinical decisions used in its treatment is not clear.

Objective: to describe the efficacy of treatment alternatives for ASIA syndrome.

Population: individuals diagnosed with ASIA syndrome.

Intervention: pharmacological management or breast implant explantation.

Methodology: a systematic review of the literature was carried out using the databases pubmed, scielo, scopus and web science, following the PRISMA P and JBI guidelines.

Results: a total of 8 articles were included where it was evidenced that there is symptomatic improvement after breast explantation with or without total capsulectomy that was maintained from 1 month to 3.5 years after the procedure.

Discussion: more evidence is needed on the long-term effectiveness of breast explantation in ASIA syndrome associated with breast implants and on other non-surgical approaches.

KEY WORDS: Explantation of silicone breast implants, systemic manifestation, treatment regimens, criteria of ASIA syndrome, breast implantation removal, symptom improvement, long - term outcomes.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mamoplastia de aumento con implante de silicona se empezó a realizar a mediados de la década de los sesenta y desde entonces hasta la fecha sigue siendo el procedimiento quirúrgico más realizado en cirugía plástica (1). Según reportes realizados por la sociedad internacional de cirugía plástica, durante 2020 a nivel mundial se realizaron un total de 1.624.281 mamoplastias de aumento, a diferencia de 1.795.551 realizadas durante el 2019. Lo anterior muestra una reducción de 9.5% para el 2020; situación que puede explicarse en parte a la crisis sanitaria debida al COVID 19. Para ese año en Estado Unidos se efectuaron 371.997 de estos procedimientos, mientras que en Colombia fueron 32.724 cirugías estéticas, lo que representa un 15.7% de las cirugías plásticas realizadas en el territorio nacional (2).

El síndrome de ASIA es una entidad compuesta por síntomas sistémicos que se produce en pacientes usuarios de adyuvantes tales como los implantes mamarios de silicona. En el momento en el territorio de las américas la mayor evidencia se encuentra en Norteamérica, sin embargo, en Latinoamérica su evidencia es escasa. Dentro de los síntomas descritos en la literatura se presentan una serie de signos y síntomas sistémicos, como: fatiga, mialgias, artralgias, pirexia, confusión, síndrome de intestino irritable, alergias, enfermedades autoinmunes, ansiedad, alopecia, depresión, dermatitis alérgicas, hormigueo, entumecimiento, alteraciones oftalmológicas y pérdida de peso (3).

Dentro de la literatura se han descrito algunos factores de riesgo que predisponen al desarrollo del síndrome de ASIA, dentro de los cuales se encuentran: antecedentes de enfermedad inmunológica establecida, reacciones inmunológicas previas a la aplicación de alguna vacuna, colocación de implantes de silicona, antecedentes de alergias, trastornos atópicos y predisposición genética y/o desencadenantes medioambientales (4) . Existen otros determinantes sociales que pueden estar relacionados con lo cultural o al uso de redes sociales, pues

dependiendo del resultado estético o reconstructivo en las mamas, los síntomas sistémicos podrían aumentar o disminuir (5,6).

Este síndrome tomó fuerza cuando Schoenfeld en 2011 describió su asociación con los implantes mamarios; aunque, no está confirmada su asociación con los implantes y actualmente es un diagnóstico controvertido. Adicionalmente, la FDA no reconoce su existencia dado que no existe evidencia suficiente para concluir que haya una relación estrecha entre los implantes de silicona y esta enfermedad (1,5,7). De acuerdo con lo anterior, la FDA despliega responsabilidad sobre la comunidad de cirugía plástica para proveer evidencia definitiva de los riesgos asociados a los implantes mamarios, lo que dificulta la toma de decisiones para su manejo (7).

Según el registro médico de los profesionales de la salud y el autorreporte de los pacientes de mejoría sintomática posterior al retiro de los implantes asociado al hecho de que retirar los implantes, podría tener consecuencias sobre la salud física y mental de los pacientes, se dificulta la toma de decisión del manejo. A pesar de que la asociación de los implantes mamarios de silicona y el síndrome de ASIA aún no se reconoce, es necesario ofrecerle alternativas de tratamiento a las pacientes que de todas maneras consultan con síntomas.

1.2 JUSTIFICACIÓN

En los últimos 11 años se viene estudiando con mucho énfasis los posibles eventos adversos que pueden estar asociados a la colocación de implantes mamarios de silicona, siendo el síndrome de ASIA una de las reacciones con asociación más cuestionada. Dentro de las alternativas de tratamiento de este síndrome se contemplan extracción del implante, manejo médico con terapia inmunosupresora, manejo sintomático y educación (1). En el momento, en el territorio colombiano no se cuenta con un documento que estandarice la información para determinar directrices que orienten al médico y al paciente en cuanto a la toma de decisión frente al manejo de esta entidad.

Dado que el síndrome de ASIA es una entidad de descubrimiento reciente, el cual ha tenido impacto no solo en la sociedad sino también gran relevancia en los medios sociales y en la toma de decisiones en los pacientes que se someten a los implantes mamarios (6), resulta de especial interés buscar en la literatura actualizada sobre cuáles son las alternativas de tratamiento con mejor evidencia para el síndrome de ASIA y de esta forma guiar tanto al personal médico como a los pacientes en el abordaje de esta entidad.

Con los resultados de esta investigación, se permitirá generar cuerpos de evidencia para orientar la toma de decisiones que puedan ser el insumo para generar un consenso de expertos sobre el manejo y diagnóstico de este síndrome. Lo anterior, con el fin de tener un impacto en la toma de decisiones informada y en el desarrollo del consentimiento informado prequirúrgico para el abordaje de los pacientes que tengan pensado o se hayan realizado la mamoplastia de aumento con implantes de silicona.

1.3 PREGUNTA DE REVISIÓN

¿Cuál es la eficacia de los tratamientos disponibles para el síndrome de ASIA asociado a los implantes mamarios?

Población	Intervenciones	Desenlace
Individuos sin discriminación de sexo ni de edad con implantes mamarios con diagnóstico de Síndrome de ASIA.	Manejo sintomático y/o inmunoterapia y no retiro de los implantes y/o explantación de implantes mamarios.	Disminución de sintomatología relacionada con el Síndrome de ASIA

2. ANTECEDENTES

2.1 Síndrome de ASIA

2.1.1 Definición

La enfermedad adyuvante humana fue descrita por primera vez en 1990 en la guerra del golfo, en la cual se identificó la asociación de la vacuna contra el ántrax adyuvada con hidróxido de aluminio y el desarrollo de autoinmunidad (1). Posteriormente, en 1964 se retomó la posible asociación entre ciertos tipos de ayudantes como los implantes de silicona, con enfermedades autoinmunes, la cual desde entonces ha recibido varias etiquetas como; Enfermedad de los implantes mamarios, Enfermedad asociada a la silicona, Síndrome de Shoenfeld (a partir del 2011) y síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes que en su forma abreviada se conoce como síndrome de ASIA (2,3,6,8).

El término adyuvantes deriva de la palabra en latín “adjuvare”, que significa ayudar (5); los adyuvantes son sustancias externas del cuerpo que estimulan el sistema inmune tanto innato como adquirido. Por lo cual, éstos pueden desarrollar antígenos específicos o una respuesta inmune que cuando se encuentra aumentada puede producir patologías que se pueden ver reflejadas con síntomas sistémicos o en el desarrollo de enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo (9). Dentro de los adyuvantes que se han relacionado con este tipo de entidades se encuentran la parafina, petróleo procesado, vacunas y materiales biomédicos de silicona dentro de los cuales se encuentran los implantes mamarios (2,3). Tabla 1.

Tabla 1. Vacunas asociadas a autoinmunidad.

VACUNAS	ENFERMEDADES AUTOINMUNES
VHD	Poliarteritis nodosa, liquen plano, penfigoide buloso, vasculitis por IgA, eritema nodoso, trombocitopenia inmune (ITP), miastenia gravis, esclerosis múltiple (EM), uveítis artritis reactiva, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso generalizado (LEG), ADEM, mielitis transversa (MT), pénfigo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC), síndrome de fatiga crónica (SFC), enfermedad de Takayasu.
ANTRÁX	LEG
DTP/ Dtap/TT	Neuritis óptica, mielitis, síndrome de Guillain Barré, LEG, encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.

VACUNAS	ENFERMEDADES AUTOINMUNES
INFLUENZA	LEG, síndrome antifosfolípidos, AR, arteritis de células gigantes, vasculitis asociadas a ANCA, arteritis reactiva, SGB, ADEM.
MMR	ITP, ADEM
RABIA	Neuritis Óptica, SGB, ADEM
VHA	ITP, vasculitis por IgA
POLIO ORAL	SGB
GRIPE PORCINA	EM
BCG	Artritis reactiva, polimiositis/ dermatomiositis.
HiB	DM1
VPH	LEG, vasculitis, vasculitis SNC, insuficiencia ovárica primaria, encefalomiелitis diseminada aguda,
FIEBRE AMARILLA	Enfermedad de Kawasaki.

Tomado sin modificaciones de: Jiram TRJ. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). :12.<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2016/md163j.pdf> (10).

Sin embargo, hoy en día no está del todo claro la interacción de los implantes mamarios de silicona y el síndrome ASIA dificultándose la generación de una definición concreta dado que existen fuertes controversias entre los cirujanos plásticos, reumatólogos, inmunólogos, neurólogos y fisiólogos sobre la existencia de este síndrome.

2.1.2 Epidemiología

Desde 1962 la FDA autorizó el uso de los implantes de silicona, ya sea con fines estéticos o reconstructivos (4). Hasta la fecha, la mamoplastia de aumento con implante de silicona sigue siendo el procedimiento quirúrgico más realizado en cirugía plástica (2,3,5,8). Según reportes realizados por la sociedad internacional de cirugía plástica, durante el año 2020 a nivel mundial se realizaron un total de 1,624,281 mamoplastias de aumento, mientras que en Colombia fueron 32,724 cirugías estéticas, lo que representa un 15.7% de las cirugías plásticas realizadas en el territorio nacional (4).

Ahora bien, con respecto a los datos epidemiológicos en relación al síndrome de Asia, hasta la fecha, aún no se encuentran publicaciones sobre la prevalencia y la incidencia a nivel internacional, regional y local.

Los datos epidemiológicos de esta patología reportados en la literatura se encuentran más asociados a la prevalencia de la resolución de los síntomas ya sea parcial o total al retirar los implantes; siendo esta de un 60 a un 80% (8,9). En el estudio realizado por Soriano y colaboradores en el 2014, se encontró que hay 1.3 veces más riesgo de presentar enfermedad autoinmune asociada a los implantes mamarios con un RR de 1.3; adicional a esto las mujeres autorreportaron mejoría de sus síntomas con el retiro de los implantes (11).

Por otro lado, en las publicaciones revisadas se reporta que existe dificultad en consolidar un tamaño de muestra de pacientes con esta patología dado que no existe claridad diagnóstica (8). Se encontró solo un estudio de prevalencia analítica realizado en un centro reumatológico en Bogotá, Colombia, el cual presento un total 55 pacientes de sexo femenino con antecedentes de prótesis mamarias que reportaron síntomas reumatológicos, evidenciando una prevalencia de 83.9% y 73.7% de diagnóstico de síndrome de ASIA asociado a implantes de mama (12). Dado lo anterior, es importante realizar más investigación para no subestimar esta nueva entidad.

2.1.3 Fisiopatología

La silicona es uno de los elementos más abundantes en el planeta. La utilizada para insumos biomédicos, difiere del otro tipo de siliconas dado que no cuenta con sustancias como antioxidantes, platino o plásticos durante su producción y se encuentra compuesta por biopolímeros unidos por enlaces covalentes pesados (9). Los implantes mamarios de silicona se encuentran conformados por un polímero denominado (Polidimetilsiloxano PDMS) que contiene junto con el gel de silicona sustancias con alto y bajo peso molecular mezclados en diferente proporción dependiendo del tipo de prótesis (13). Dentro de las causas que se han descrito para el desarrollo de las enfermedades autoinmunes asociadas a este insumo biomédico, se encuentra la salida de pequeñas cantidades del PDMS a otros tejidos; generando de esta forma una reacción alérgica secundaria a la respuesta a cuerpo extraño que genera el sistema inmune. Lo anterior se debe a que con el tiempo, el

recubrimiento del implante comienza a ceder y permite el paso del PDMS a los tejidos (13).

Dado lo anterior, dentro de la fisiopatología del Síndrome de ASIA (Síndrome Autoinmune/auto inflamatorio inducido por Adyuvantes) se han descrito una combinación de factores inmunes, hormonales, ambientales y genéticos. Dentro del componente inmune y hormonal, se describe una reacción a la silicona que logra migrar del implante a otras partes del cuerpo generando una reacción de cuerpo extraño; lo que conlleva a la formación de granulomas (2,3,14). En primer lugar, los macrófagos captan esas moléculas de silicona y las fagocitan produciendo una serie de citoquinas proinflamatorias y de óxido nítrico entre otras; lo que lleva a la apoptosis del macrófago, liberando así la silicona que es nuevamente fagocitada por un nuevo macrófago activado (13). A su vez, la presencia de moléculas de silicona produce una liberación masiva de interleuquina 17 que promueve la inflamación y libera enzimas como metaloproteinasas (3,10).

En la literatura se ha descrito una reacción inflamatoria tipo 2 producida por las partículas de silicona que migran del implante, lo cual se caracteriza por un aumento en los niveles de IgE e IgG y una activación crónica de los linfocitos T asociado a disfunción de los sistemas de retroalimentación negativa, lo cual se traduce en un proceso de inflamación crónico en estas pacientes reflejándose en los diferentes síntomas sistémicos descritos (2,3,10,13). Ilustración 1. Nair y colaboradores, dentro de su artículo, propone que para prevenir este tipo de estímulo crónico y disminuir el síndrome de ASIA asociado a implantes, se deben reemplazar las micropartículas en los implantes por nanopartículas que no son tóxicas para las células monoclonales responsables de la respuesta autoinmune en este caso (13).

Por otro lado, se sugiere que la autoinmunidad asociada a la exposición de la silicona se encuentra más asociada a pacientes susceptibles de desarrollar alguna enfermedad autoinmune. Lo anterior se explica en diferentes estudios que han encontrado distintos tipos de HLA positivos en pacientes que desarrollaron síntomas autoinmunes frente a pacientes asintomáticas, dentro de los cuales se encuentra HLA DR5, HLA DRB1, HLA DQB1, HLA BQ2 y HLA DQA1 (13).

Finalmente, la asociación genética del síndrome de ASIA se ha propuesto a partir de estudios del comportamiento de la distribución de enfermedades autoinmunes, en los cuales se ha evidenciado un aumento de estas entidades en regiones como Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelandia; lugares donde también la FDA reportó mayor número de incidencia de linfoma anaplásico de células gigantes asociado a los implantes mamarios, lo que lleva a pensar en la existencia de una posible predisposición genética (13).

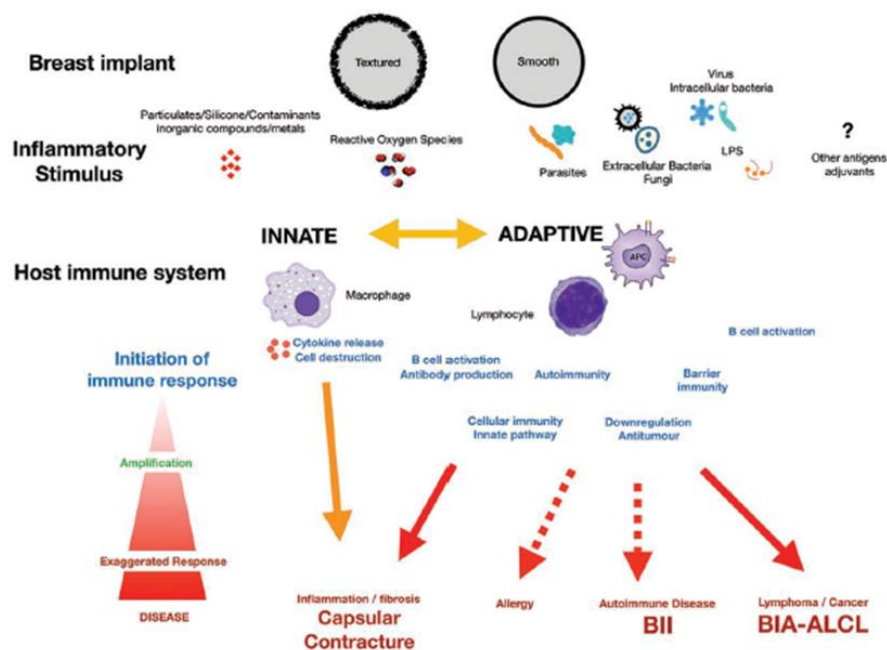


Ilustración 1. Fisiopatología del Síndrome de Asia.

** Tomado sin modificaciones de: Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams WP, Deva AK. Breast Implant Illness: A Way Forward. *Plast Reconstr Surg.* marzo de 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):74S-u81S (3).

2.2 Cuadro clínico

Se han descrito múltiples síntomas asociados al síndrome de ASIA. En general para todos los adyuvantes Shoenfeld en su artículo del 2011 describió cuatro condiciones médicas: fenómeno de post vacunación, Síndrome de guerra del golfo, síndrome de activación macrofágica (SAM) y siliconosis, los cuales comparten sintomatología similar (6).

Dentro de los síntomas más frecuentemente descritos se han establecido síntomas en sistema nervioso central, musculoesquelético, inmunológico, gastro genitourinario, tegumentario, psicológicos y cardiorrespiratorios. Magnuson en su revisión sistemática del 2019, planteó como cuadro clínico pérdida de memoria, vértigo, cefalea, tinnitus, artralgias, mialgias, parestesias, fibromialgia, neuralgia, decoloración de manos y pies, enfermedades autoinmunes, infecciones recurrentes, shock tóxico, fiebre, alteración en la cicatrización, fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, alergias a sustancias previamente no alergénicas, linfadenopatías, poliuria, lesión renal o hepática, disminución de la lívido, infección urinaria recurrente, reflujo gastroesofágico, gastritis, pérdida de peso, deshidratación súbita, gusto metálico, piel seca, pérdida de peso, dermatitis alérgica, ansiedad, depresión, ataques de pánico, palpitaciones, dolor torácico y tos; los cuales se pueden presentar hasta 20 años después de la colocación del implante (3).

Por otro lado, Rohrich en su revisión sistemática del 2022, selecciona la sintomatología más relevante y frecuente enumerando fatiga, mialgia, artralgia, pirexia, pérdida de memoria, colon irritable, alergias, enfermedades autoinmunes, complicaciones oftalmológicas, pérdida del peso y alteraciones en la piel (15).

Ahora bien, la mayor parte de la información sobre cuadro clínico de las pacientes se encuentra dada por reportes de casos en los cuales se han descritos casos asociados a esclerodermia posterior a implantación mamaria, síndrome de sjogren, fatiga crónica, fibromialgia y enfermedad autoinmunes de tiroides entre otros (8,16–18).

Dentro de la evidencia se han descrito algunos factores de riesgo asociados al desarrollo del síndrome de ASIA, el cual han clasificado por grupos de acuerdo a: antecedente documentado de enfermedad autoinmune post ayudante ejemplo posterior a las vacunas e implantes, enfermedades autoinmunes ya diagnosticadas, patologías atópicas o antecedentes alérgicos, tabaquismo activo, obesidad, marcadores inmunológicos previos a la implantación de la prótesis (HLA DR4, DRB1, DR 53, DQA1 positivos) (19).

2.2.1 Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad es difícil dado que aún existe controversia acerca de su existencia. Adicionalmente, dado el reporte de múltiples síntomas sin pruebas ni signos específicos o sensibles para su diagnóstico, por lo cual se ha planteado como un diagnóstico de exclusión (17). De acuerdo a lo anterior, se hace necesario una historia clínica completa con antecedentes que permitan su sospecha.

En el 2011 se establecieron 21 criterios diagnósticos propuestos por Schoenfeld y Agmon Levin, indicando que la presencia de 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores diagnostica la entidad (14). Tabla 2. Sin embargo, estos criterios se consideran con bajo nivel predictivo positivo ya que son poco específicos, pues existen muchas otras entidades autoinmunes, tales como síndrome de sjogren, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia y esclerodermia entre otros, donde puede haber la presencia de estos criterios, sin haber relación directa con la entidad (14).

Tabla 2. Criterios de Schoenfeld

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona, adyuvante) previo a la manifestación clínica. • Aparición de manifestaciones clínicas típicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mialgias, miositis o debilidad muscular. ○ Artralgias y/o artritis ○ Fatiga crónica, sueño no reparador o trastorno del sueño. ○ Manifestaciones neurológicas (desmielinizantes) ○ Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria. ○ Pirexia, boca seca. • La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría. • Biopsia típica de los órganos involucrados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado. • Otras manifestaciones clínicas (síndrome de intestino irritable) • HLA específicos (HLA DRB1, HLA DQB1) • Evolución a alguna enfermedad autoinmune (esclerosis múltiples, esclerosis sistémica)

Tomado sin modificaciones de: Torres-Ruiz José Jiram, Martín-Nares Eduardo y López-Íñiguez Alvaro <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2016/md163j.pdf> (10)

Adicional a los criterios propuestos por Shoenfeld, se propusieron unos nuevos criterios para enfocar el diagnóstico de este síndrome, por el médico internista Alijotas-Reig; Quien indica que se diagnostica la entidad con 3 criterios mayores o dos mayores y dos menores. Sin embargo, los criterios al momento continúan sin ser validados (10). Tabla 3.

Tabla 3. Criterios De Alijotas-Reig J.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a estímulo externo (vacunas, anilinas u otros materiales orgánicos/ inorgánicos previos a la manifestación clínica. • Periodo de latencia (1 - 2 semanas) para vacunas y 1 mes diferente a vacuna (biomateriales) • Manifestaciones clínicas <ul style="list-style-type: none"> ○ locales/ regionales: Nódulos inflamatorios, Edema de piel, Induración de la piel, Pseudo-abscesos, Linfadenopatías, Paniculitis, Morfea, Lesiones tipo sarcoides. ○ Sistémicas: Nódulos inflamatorios distantes, Artritis, SICCA o SS, Miositis o debilidad muscular, Paniculitis extensa, Desmielinización neurológica. ○ Desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas u orgánicas. • Biopsia a nivel de la reacción local o nódulos linfáticos: Hallazgos consistentes con enfermedades autoinmunes o granulomatosas • Retirar el material desencadenante con mejoría de los síntomas. • HLA compatible (B8, DBR1, DR3, DQB1) o combinación de haplotipos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia reciente de factores desencadenantes previos al inicio de las clínicas. • Aparición reciente de Livedo reticularis y/o eritema palmar • presencia de cualquier auto anticuerpo y/o hipergammaglobulinemia, Niveles bajos de la enzima convertidora de angiotensina, niveles bajos de deshidrogenasa láctica o complemento.

Tomado sin modificaciones de: Torres-Ruiz José Jiram, Martín-Nares Eduardo y López-Íñiguez Alvaro <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2016/md163j.pdf> (10).

A esto se añade que se ha planteado la hipótesis que si una paciente no presenta antecedentes de enfermedad autoinmune y posterior a la colocación de implantes desarrolla el cuadro clínico, no se asegura la existencia del desarrollo de una enfermedad autoinmune ligada directamente a los adyuvantes (4).

Ahora bien, se han planteado pruebas pre diagnósticas para evaluar el riesgo del desarrollo de esta entidad si se implantan prótesis mamarias. Dentro de las pruebas propuestas se encuentra realizar un perfil autoinmune (antitiroglobulina, antiperoxidasa, factor reumatoide, inmunoglobulina IgG, IgM , IgE, VSG (velocidad de sedimentación globular) y PCR (proteína C reactiva) (13).

2.3 Tratamiento

El tratamiento tiene dos grandes pilares, el manejo sintomático en el cual se incluye la terapia con inmunomodulación y el tratamiento quirúrgico que consiste en la explantación mamaria.

En el 2017, en una cohorte de 200 pacientes, se compararon 2 grupos de 100 pacientes, seguidas durante 30 años, unas provenientes de Países bajos y otros de Norteamérica. En este estudio se evaluó la sintomatología posterior a la explantación de prótesis mamarias, obteniendo como resultados una mejoría en el 50 %. Sin embargo, no existe claridad sobre si hay una asociación directa entre la mejoría sintomática y la explantación o si esta mejoría del 50% se debe a factores asociados de confusión o si son debidos a la historia natural de la enfermedad. (5).

Se ha identificado como factor para tener en cuenta, el llamado efecto luna de miel, que se caracteriza por la remisión de los síntomas posterior a la explantación por un periodo corto de tiempo, con posterior reaparición de los mismos (tabla 5).

Por otro lado, es complejo el manejo del síndrome de ASIA asociado a los implantes mamarios, puesto que no existe evidencia suficiente acerca de la entidad dada su subjetividad diagnóstica (3). Se han planteado algoritmos de manejo según el diagnóstico y pronóstico de enfermedad autoinmune, como se plantea en la Tabla 4 (3).

Tabla 4. Estratificación propuesta de la enfermedad de implantes mamario basada en la enfermedad preexistente y resultado probable

Tipo	Descripción	Pronósticos
Tipo A	sin enfermedad comprobada.	Probable mejoría de los síntomas después de la explantación.
Tipo B	Alteración en los marcadores, pero sin diagnóstico de la enfermedad.	Luna de miel corta pero probablemente tenga regreso de los síntomas.
Tipo C	Enfermedad autoinmune comprobada.	Probablemente no mejore después de la explantación.

Tomado sin modificaciones de: Mark R. Magnusson, Rod D. Cooter, Hinne Rakhorst. Breast Implant Illness: A Way Forward. Copyright © 2019 by the American Society of Plastic Surgeons. Received for publication December 3, 2018; accepted December 17, 2018. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005573 (3)

Ahora bien, existen diferentes propuestas, como las realizadas por Yang y colaboradores en el 2022 en el cual se plantean cuatro diferentes hipótesis etiológicas de la enfermedad de los implantes mamarios y sus posibles alternativas terapéuticas de acuerdo a cada hipótesis planteada (tabla 5) (6). Por otro lado, se han planteado como manejo adyuvante a la explantación, el manejo sintomático. Como lo propone Fuzzard y colaboradores bajo una revisión sistemática de la literatura del 2019, en la cual utilizan como manejo médico, Hidroxicloroquina, metotrexato, plasmaféresis, esteroides y fototerapia (2); O el uso de CBD (Canabidiol) como lo propuso Palmieri y colaboradores por medio de un estudio retrospectivo observacional para el manejo del síndrome de ASIA producido por la vacuna del VPH, evaluado con una encuesta de calidad de vida basados en el manejo del dolor. Sin embargo, en todos los estudios mencionados previamente se llevaron a cabo en una muestra no significativa (20).

Tabla 5. Estrategias de manejo según cada hipótesis etiológica de la enfermedad de los implantes mamarios.

	Hipótesis de la enfermedad autoinmune	Hipótesis Biofilm	Hipótesis de toxicidad	Hipótesis psicológica
Exámenes de ayuda para el diagnóstico.	Anticuerpos autoinmunes	Examen etiológico	Análisis cuantitativo y cualitativo de las sustancias tóxicas	Pruebas psicológicas.
Tratamiento no quirúrgico	Inmunoterapia	Tratamiento infeccioso	Desintoxicación	Psicoterapia

	Hipótesis de la enfermedad autoinmune	Hipótesis Biofilm	Hipótesis de toxicidad	Hipótesis psicológica
Tratamiento quirúrgico	Retiro del implante	Capsulotomía en bloque	Retiro del implante	Retiro del implante
Prevenir o reducir la ocurrencia de la patología	Identificar los factores de riesgos y examinar a las personas con enfermedad autoinmune establecida.	Fortalecer las medidas antisépticas intraoperatorias e infecciosas.	Mejorar la estabilidad y pureza de la prótesis contenido; mejorar la envoltura de la prótesis, para minimizar las fugas	Detectar a las personas con alto riesgo a través de pruebas psicológicas.

Tomado sin modificación de: Siling Yang, Marie-Luise Kliez, Anna Katharina Harren, Qiang Wei, Tobias Hirsch, Matthias M. Aitzetmüller. Understanding Breast Implant Illness: Etiology is the Key. *Aesthetic Surgery Journal* 2021, 1–8. DOI: 10.1093/asj/sjab197 www.aestheticsurgeryjournal.com. Editorial Decision date: March 5, 2021; online publish-ahead-of-print April 19, 2021 (6).

3. OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la eficacia en las alternativas de tratamiento de síndrome de ASIA

Objetivos Específicos:

- Sintetizar la evidencia disponible sobre las alternativas de tratamiento para los pacientes con Síndrome de ASIA
- Sintetizar los desenlaces de eficacia reportados en la literatura.
- Evaluar los efectos a largo plazo de alternativas terapéuticas del síndrome de ASIA
- Generar cuerpos de evidencia para orientar la toma de decisiones sobre el tratamiento de síndrome de ASIA en pacientes con implante mamario.

4. METODOLOGÍA

4.1 Protocolo y registro

Se redactó el protocolo siguiendo los lineamientos de la guía Prisma - P 2020 (21). Posteriormente, se realizó su registro en PROSPERO (International Prospective register of systematic reviews) con el siguiente registro <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>.

4.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión de los participantes:

- Pacientes de cualquier edad, sexo y raza.
- Pacientes previamente sanas
- Pacientes con implantes de silicona en región mamaria.

Criterios de elegibilidad de los artículos:

Criterios de inclusión:

- Artículos de los últimos 10 años
- Literatura en español e inglés
- explantación (retiro) del implante de silicona y/o inmunoterapia y/o manejo sintomático
- capsulectomía en bloque, parcial o total.
- Se incluyen sólo artículos primarios.

Criterios de exclusión:

- Post vacunación con vacunas con adyuvantes
- Linfoma anaplásico de células grandes y/o otros tipos de tumores en mama.

- Antecedentes familiares o personales de enfermedad autoinmune y HIV

4.3 Fuentes de información

- La búsqueda de la literatura para la presente revisión sistemática se realizó entre el 5 de septiembre y 31 de octubre en las Bases de datos: pubmed, Scopus, Web Science y Scielo.
- Organizaciones: 19 de octubre 2022, FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos)
- Registros: 20 de enero del 2022, International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS)

4.4 Estrategia de búsqueda

Tabla 6. Estrategia de búsqueda de la información.

BASE DE DATOS	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	FECHA DE REVISIÓN	ALCANCE
PUBMED	<p>(((((("therapeutics"[All Fields]) OR ("therapeutics"[MeSH Terms])) OR ("treatments"[All Fields])) OR ("therapy"[All Fields])) OR ("management"[All Fields])) OR ("treatment outcome"[All Fields] AND (y_10[Filter])) AND (("asia syndrome"[All Fields] OR "autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants"[All Fields] OR "breast implant illness"[All Fields] OR "shoenfeld s syndrome"[All Fields] OR "human adjuvant disease"[All Fields]))) AND (((("breast implantation"[MeSH Terms]) OR ("silicone gels"[MeSH Terms])) OR ("silicone breast implant"[All Fields]))</p>	5 SEPTIEMBRE 2022	53
SCOPUS	<p>(TITLE-ABS-KEY ("asia syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants") OR TITLE-ABS-KEY ("breast implant illness") OR TITLE-ABS-KEY ("human adjuvant disease") OR TITLE-ABS-KEY ("shoenfeld s syndrome") AND TITLE-ABS-KEY ("breast implantation") OR TITLE-ABS-KEY ("silicone gels") OR TITLE-ABS-KEY ("silicone breast implant") AND TITLE-ABS-KEY ("therapeutics") OR TITLE-</p>	29 DE OCTUBRE 2022	22

BASE DE DATOS	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	FECHA DE REVISIÓN	ALCANCE
	ABS-KEY ("treatments") OR TITLE-ABS-KEY ("therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("management") OR TITLE-ABS-KEY ("treatment outcome") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("anaplastic large cell lymphoma") AND PUBYEAR > 2011 AND PUBYEAR < 2023 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))		
WEB SCIENCE	"asia syndrome" OR "autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants" OR "breast implant illness" AND "silicone breast implant" OR "breast implantation" AND management AND therapy AND explantation AND treatment AND capsulectomy (All Fields) and 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 or 2012 or 2011 (Publication Years) and Article (Document Types) and English or Spanish (Languages)	31 DE OCTUBRE 2022	99
SCIELO	(Autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants) OR (breast implant illness) OR (ASIA syndrome) AND (silicone breast implant) OR (breast implantation) OR (treatments) AND NOT (anaplastic large cell lymphoma)	29 OCTUBRE 2022	1

4.5 Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo en el programa Rayyan QCRI el cual es una aplicación web colaborativa desarrollada por Qatar Computing Research Institute (Data Analytics) (22).

Se descartaron duplicados, se clasificaron los artículos de forma cegada por 3 revisores teniendo en cuenta título, abstract y los criterios de selección. Posteriormente se evaluaron los artículos incluidos por los 3 revisores y aquellos artículos que presentaran diferencia de dos colaboradores se discutieron y definieron por el tercer revisor.

4.6 Proceso de extracción de los datos

La extracción de datos se realizó por 3 revisores en una base de datos generada en Excel 2016. Cada revisor, realizó la lectura completa de forma individual de los artículos incluidos posterior a la selección en Rayyan QCRI (22) y se diligenció la base de datos de artículos incluidos y una base de artículos excluidos teniendo en cuenta a lista de ítems a continuación.

4.7 Listado de ítems

Base de datos de artículos incluidos:

- Título del artículo
- Primero autor
- país
- año
- DOI
- URL
- Comparador
- medidas de asociación
- lenguaje
- diseño
- género
- número de participantes
- Mejoría de sintomatología clínica
- Desenlaces de seguridad a largo plazo

Base datos de artículos excluidos:

- nombre
- autor
- diseño
- país
- año
- razón de la exclusión.

4.8 Evaluación del riesgo de sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgos de los artículos se utilizó el programa Revman donde se evaluó el riesgo de sesgo de cada artículo incluido y se tuvieron en cuenta las listas de chequeo de estudios transversales y de cohortes de Joanna Briggs institute (ver anexo 1) (23)

Finalmente, se evaluó la homogeneidad de los estudios.

4.9 Medidas del efecto

De acuerdo a cada uno de los diseños se pretendió resumir las medidas del efecto en medidas absolutas.

Casos y controles: OR

Cohortes: RR

Estudios transversales: razones de prevalencias

Sin embargo, los análisis estadísticos de los estudios no lo permitieron.

4.10 Métodos de síntesis

Se realizó la síntesis de la información de acuerdo a las variables intervención o comparador, efectos a largo plazo y desenlaces.

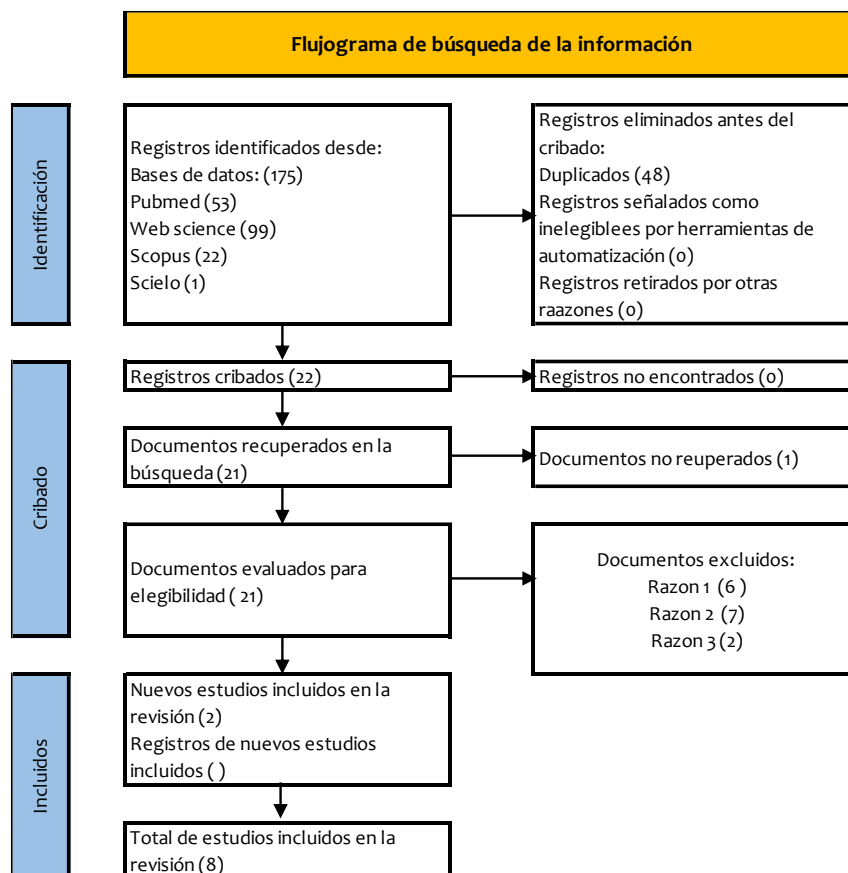
4.11 Valoración de la calidad de la evidencia

Por medio de la herramienta Grade PRO GDT [®] <https://gdt.gradepro.org/app/#projects> (24), se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia de los artículos incluidos.

5. RESULTADOS

De la búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Scopus y Web Science se obtuvieron un total de 175 artículos. Se eliminaron 48 duplicados del total y por medio de lectura de abstract y resumen se incluyeron 22 artículos para lectura completa, de los cuales no se recuperó 1 documento. Se realizó la lectura completa de los 21 artículos de los cuales, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 6 (Ilustración 2).

Posteriormente, se realizó una revisión secundaria donde se incluyeron 2 artículos adicionales para un total de 8 artículos incluidos en la revisión sistemática.



Razón 1: Diseño no primario o cualitativo
 Razón 2: No responde la pregunta de investigación
 Razón 3: cumple criterios de exclusion

Ilustración 2 Flujograma de búsqueda de la información

Dentro de la revisión sistemática, se incluyeron 3 estudios de cohortes (1 retrospectivo y 2 prospectivos) y 5 estudios transversales. El periodo de publicación de los estudios incluidos fue entre 2016 y 2022; donde el idioma de los mismos fue inglés (Tabla 7).

Se excluyeron 15 artículos en los cuales las principales razones de exclusión fueron tipo de diseño (estudios cualitativos, revisiones narrativas, consenso de expertos y encuesta) y no respuesta a la pregunta de investigación (Tabla 8).

Tabla 7. Datos generales de los artículos revisados.

TITULO	AUTOR	PAIS	DISEÑO	AÑO	IDIOMA	DOI	URL
Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation A Patient-Reported Outcomes Study (25)	Wee, C	Estados Unidos	Estudio retrospectivo	2021	Ingles	DOI: 10.1097/SA-P.0000000000002446	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/32530850/
Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study (26)	Spit, KA	Países Bajos	Cohorte retrospectiva	2021	Ingles	DOI:10.1136/bmjopen-2021-057159	https://bmjopen.bmj.com/content/12/6/e057159
Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland (27)	Wozniak-Roszkowska, E	Polonia	Estudio observacional	2020	Ingles	doi.org/10.1007/s00296-020-04605-5	https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04605-5
Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature (4)	Colaris, MJL	Estados Unidos	Cohorte prospectiva	2016	Inglés	DOI 10.1007/s12026-016-8821-y	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406475/
Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1 (28)	Glicksman, C	Estados Unidos	Cohorte prospectiva	2021	Inglés	DOI 10.1093/asj/sjab417	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9208825/

TITULO	AUTOR	PAIS	DISEÑO	AÑO	IDIOMA	DOI	URL
Self-Reported Health Complaints in Women Undergoing Explantation of Breast Implants (29)	Miseré, R	Países Bajos	Estudio descriptivo retrospectivo	2022	Inglés	DOI 10.1093/asj/sjaa337	https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85123647618&doi=10.1093%2fasj%2fsja337&partnerID=40&md5=b2f5e6a8ab6702250ec0e4921ccc99d7
Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness (30)	Kappel; R	Países Bajos	Estudio retrospectivo	2020	Inglés	DOI: 10.23937/2378-3656/1410301	https://clinmedjournals.org/articles/cmrcr/clinical-medical-reviews-and-case-reports-cmrcr-7-301.php?jid=cmrcr
En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms (31)	De Miranda, R	Brasil	Descriptivo prospectivo	2020	Inglés	DOI 10.5935/2177-1235.2020RBCP0076	http://www.rbcp.org.br/export-pdf/2838/en_v35n4a08.pdf

** Autor: nombre del primer Autor

*** Año: año de publicación

Tabla 8. Datos generales artículos excluidos

NOMBRE	AUTOR	DISEÑO	PAIS	AÑO	RAZON EXCLUSIÓN
A Qualitative Study on the Experiences of Women With Breast Implant Illness (32)	Tang, S	Estudio cualitativo	Estados Unidos	2021	Tipo de diseño
Breast Implant Safety: an Overview of Current Regulations and Screening Guidelines (33)	McKernan, C	Revisión Narrativa	Estados Unidos	2021	Tipo de diseño
Prevalence of Local Postoperative Complications and Breast Implant Illness in Women With Breast Implants (34)	Lieffering, A	Estudio de cohortes	Países bajos	2022	No responde la pregunta de investigación
Understanding Breast Implant–Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms (35)	E. de Vries, C	Scopus review más consenso de expertos	Estados Unidos	2020	Tipo de diseño
Cannabidiol as a Therapy for ASIA Syndrome? An Editorial on a Novel Study (36)	Shoenfeld, K	Revisión Narrativa	Israel	2017	Tipo de diseño
Disease presentation and surgical treatment of patients with foreign-body granulomas and ASIA syndrome: case series (37)	Lopez-Mendoza, J	estudio retrospectivo	México	2021	criterio de exclusión: sustancia depositada en otras áreas, no en región mamaria.
The predictive potential of autoimmune-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) criteria to assess the risk of adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy (38)	Zhukova, N	Ensayo clínico	rusia	2022	criterio de exclusión: paciente con SD ASIA, pero con tumores

The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants (39)	Misere, RML	estudio de cohorte retrospectiva	Países bajos	2020	no responde a la pregunta de investigación
Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study (40)	Valente, DS	estudio observacional analítico transversal	Brasil	2021	no responde a la pregunta de investigación
Breast Implantation Rates in Israel: Is There a Change in Trend? (41)	Kouniavski, E	estudio ecológico	Israel	2021	no responde a la pregunta de investigación
What 736 Plastic Surgeons Think about Explantation and Capsulectomy: A Global Opinion Poll (42)	Scheflan, M	Encuesta	Estados Unidos	2022	Tipo de diseño
Breast Implant Illness: where are we and where are we going? (43)	Votto, R	Revisión de la literatura	Brasil	2021	Tipo de diseño y no responde a la pregunta de investigación
The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry (44)	Watad, A	Serie de casos	Israel	2017	No responde a la pregunta de investigación
Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants – ASIA (8)	Shoenfeld, Y	Revisión de la literatura	Israel	2013	No responde a la pregunta de investigación y tipo de diseño
Breast implant illness: scientific evidence of its existence (9)	Tervaert, JW	Revisión de la literatura	Países bajos	2022	Tipo de diseño

Las cohortes incluidas fueron los estudios de Spit del 2022 , Colaris, MJL del 2017 y Glicksman, C del 2022 (4,26,28). Se evidenció en todas las cohortes sintomatología en común reportada por las pacientes (Tabla 9).

Tabla 9 Sintomatología en común reportada por las pacientes.

Síntoma	Frecuencia (%)		
	Spit	*Colaris	Glicksman
Fatiga	88	98	96
Artralgias	71	91	82
Rigidez matutina	59	-	-
Mialgias	48	54	80
Deterioro cognitivo	33	78	90
Síntomas neurológicos periféricos desmielinización**	30	20**	-
Linfadenopatías	22	-	-
Pirexia	-	64	-
Ojo seco/boca seca	-	73	76
Cefalea	-	-	78
Libido bajo	-	-	78
Ansiedad	-	-	72
Pérdida de pelo	-	-	-

** En el estudio de colaris se reportaron los síntomas de la cohorte de 2014.

Ahora bien, únicamente Colaris (2017), en la cohorte de Maastricht reporta la frecuencia de sintomatología que mejoro posterior a la explantación de forma estadísticamente significativa: fatiga, artralgias, mialgias, ojo seco o boca seca y pirexia.

Spit en su estudio del 2022, analizó una cohorte de 467 mujeres con diagnóstico de enfermedad asociada al implante mamario. Donde evaluaron la mejoría de sintomatología local, cambios morfológicos y síntomas sistémicos posterior al retiro o reemplazo de los implantes. En este estudio, se consideró mejoría sintomática de acuerdo al número de síntomas que desaparecieron o disminuyeron posterior a la intervención, encontrando que más de un síntoma mejoró en las mujeres explantadas comparadas con las que no, con un OR de 2.1 IC 95% [1.3 - 3.3]; adicionalmente, los síntomas locales también disminuyeron más en el grupo

explantado $p < 0.0001$ (26). Sin embargo, el OR calculado del este estudio presenta un error dado que es un OR de riesgo en una intervención protectora, por lo cual utilizando los datos del estudio se recalculo el OR encontrando un OR estimado de 0.5 IC [0.26 – 1.06].

Por otro lado, Colaris en su estudio del 2017, analizó 2 cohortes (Maastricht realizada en países bajos durante el 2014 y Baylor realizada en estados unidos de 1985 - 1992) de 200 mujeres y transgénero, cada una asociado a una revisión de la literatura. En la cohorte de Baylor College de los 100 pacientes 96 pacientes se sometieron a la explantación, sin embargo, no se describió si estos pacientes presentaron mejoría de sintomatología sistémica posterior a la explantación. Mientras que en la cohorte de Maastricht, evaluaron cuántas pacientes se sometieron al retiro de los implantes y de estas cuántas mejoraron en cuanto a la sintomatología asociada a los implantes, encontrando que, de 100 pacientes, 54 se sometieron a la explantación, de los cuales 27 (50%) reportaron una mejoría de la sintomatología. (4).

Glicksman, en su artículo del 2021 evalúa 150 mujeres las cuales dividieron en 3 cohortes. La primera de 50 mujeres con síntomas sistémicos que atribuyen a sus implantes y que solicitan el retiro de los mismos, la segunda de 50 mujeres con implantes mamarios que solicitan el retiro o el cambio de los mismos y que no presentan síntomas; la tercera cohorte de 50 mujeres sometidas a mastopexia estética que nunca han tenido ningún dispositivo médico implantado. Se evaluó la mejoría de la sintomatología posterior a la explantación mamaria y el impacto del tipo de capsulectomía (total intacta, total, parcial) en la reducción de los mismos durante 1 año. Al comparar las cohortes se encontró que, en la primera cohorte, el 96% de las pacientes presentó mejoría significativa a los 6 meses posterior al retiro de los implantes (28).

Tabla 10 Tabla resumen evidencia estudios de cohortes

Autor	Artículo	Intervención	Muestra	Tiempo de seguimiento	Variables estudiadas	OR
Spit, KA	Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study	Explantación vs no explantación o reemplazo de los implantes	467	4 meses – 3.3 años	Mejoría significativa Mejoría moderada No mejoría Empeoramiento	OR 2.9 IC 9% 1.3 - 6.2.
Colaris, MJL	Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature	Explantación de implantes mamarios	200	No menciona	Edad mediana en el momento de la evaluación, Edad mediana en el momento de la implantación, Edad mediana al inicio de los síntomas, Edad mediana en el momento del diagnóstico, Período de latencia mediana, Tiempo medio entre el implante y el diagnóstico, Edad media en el momento de la retirada, razones de implantación, síntomas, hallazgos en sangre inmunológicos, enfermedades sistémicas autoinmune y retiro del implante por las anteriores variables	—
Glicksman, C	Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings from the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1	Explantación mamaria / recambio de implantes vs mastopexia estética sin ningún dispositivo de implante	150	3-6 meses, 6 meses y 1 año	Evaluación del tipo de capsulectomía realizada con relación a la mejora de los síntomas a largo plazo	—

Los estudios observaciones de corte transversal fueron los de Wee (2021), C, Wozniak-Roszkowska (2020), E, Miser (2022), R, Kappel (2020); R y De Miranda, R (2020). Dentro de estos estudios, los de Wee C (2021), Miser, R (2022), Kappel; R (2020) y De Miranda, R (2020), evaluaron como intervención la explantación mamaria con o sin capsulectomía y la mejoría de diferentes síntomas sistémicos. Cabe resaltar, que cada estudio estableció diferentes síntomas asociados a la enfermedad de los implantes mamarios y/o síndrome de ASIA. Se encontraron como síntomas comunes en todos los artículos: dolor articular y/o muscular, pérdida de la memoria o problemas cognitivos, sequedad de ojos, alergias en piel y fatiga crónica.

En el estudio de Wee C del 2021, se estudiaron 752 mujeres que presentaban sintomatología asociada a los implantes mamarios a las cuales evaluaron durante los primeros 30 días postoperatorio y más de 30 días postoperatorio, concluyendo que hubo una mejoría clínica en ambos periodos postoperatorios (< 30 días y > 30 días) con $p < 0.001$.

En el estudio de Miseré, R del 2022 se estudiaron 197 mujeres donde un 15% de las pacientes informaron quejas sistémicas relacionadas con el implante, siendo esta la quinta causa más frecuente de solicitud de retiro de los implantes. Teniendo en cuenta lo anterior, se evidenció que aproximadamente el 60% de las pacientes presentaron una mejoría subjetiva de los síntomas tras la explantación ($p < 0.034$).

Kappel en su estudio retrospectivo del 2020 evaluó 152 mujeres con 101 encuestas contestadas, divididas en 3 grupos (grupo 1 control sin implantes, grupo 2 y 3 con implantes mamarios e igual año de duración de los implantes) donde concluyó que las mujeres mejoran su sintomatología asociada al implante mamario posterior al retiro del mismo sin especificar valor p ni diferencia de proporciones.

Ahora bien, De Miranda en su estudio prospectivo del 2020, evaluó un total de 15 mujeres donde realizó un seguimiento de 12 meses para evaluar la mejoría de los síntomas posterior al explante mamario por medio de un cuestionario llamado BREASTQ. Se evidenció que hay una mejoría de la calidad de vida de las pacientes posterior al explante y una disminución de los síntomas sin mencionar diferencia estadística.

Tabla 11 Síntesis de la evidencia de estudios observacionales

Autor	Artículo	Intervención	Muestra	Tiempo de seguimiento	Variables estudiadas	Diferencia proporciones	(Valor p)
Wee, C	Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation A Patient-Reported Outcomes Study	Explantation con capsulectomía total	752	30 días	Mejoría de 11 síntomas: entumecimiento u hormigueo en las extremidades, dolor articular y/o muscular , pérdida de cabello, pérdida de memoria o problemas cognitivos , sequedad de ojos , fatiga crónica , dolor en los senos, sarpullido o urticaria, sensibilidad o intolerancia alimentaria, síntomas gripales y/o fiebre.	Media 9.49	< 0.001
Miser, R	Self-Reported Health Complaints in Women Undergoing Explantation of Breast Implants	Explantation de implantes mamarios vs reconstrucción mamaria	197	10 años	síntomas reportados que asociaban a los implantes.	58.6%	. <0.034
Kappel; R	Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness	retiro del implante y capsulectomía total	152	2.5 años	101 cuestionarios de la sintomatología más gravedad de la misma evaluada de 1 a 10: fatiga, Dolor en el pecho, endurecimiento del pecho, dolor muscular, dolor articular, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, sensación de mala salud, sensación de ardor en los ojos y picor. además, evaluaron: sangrado del gel en años, seguimiento	-	-

					posterior al retiro del implante, contracción capsular, ruptura del implante, generación del implante		
De Miranda, R	En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms	Explantación mamaria	15	12 meses	Valoración de la calidad de vida posterior a el explante mamario en pacientes que aquejan sintomatología del síndrome de ASIA	—	—

Por otro lado, dentro de los estudios observacionales incluidos, Wozniak-Roszkowska y colaboradores en su estudio del 2020, evaluaron una intervención diferente dada por retiro del hidrogel. Tomaron una muestra de 30 mujeres que fueron sometidas a aumento de mamas por medio de inyección de hidrogel y las cuales posterior a este presentaron complicaciones agudas, síntomas crónicos y ansiedad. De estas pacientes que presentaban síntomas que sugerían síndrome de ASIA por criterios de Schonfeld, 8 se sometieron a retiro del hidrogel más drenaje del tejido necrótico, concluyendo que la reducción de esta sustancia en el cuerpo disminuye la sintomatología de los casos.

Ahora bien, además de las intervenciones mencionadas, se tuvieron en cuenta aquellos artículos que presentaban dentro de sus desenlaces, desenlaces a largo plazo. Dentro de la revisión realizada, 4 artículos tuvieron en cuenta este desenlace los cuales fueron el de Wee, Glicksman, Kappel y De Miranda, en los cuales se concluyó que la mejoría sintomática de las pacientes posterior a la explantación mamaria se sostuvo en un rango de 1 mes a 3.5 años posterior a la intervención quirúrgica (Tabla 11).

Tabla 12 Síntesis de la evidencia desenlaces a largo plazo

Autor	Artículo	Intervención	Desenlaces a largo plazo
Wee, C	Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation A Patient-Reported Outcomes Study	Explantación con capsulectomía total	Mejoría sintomática a 30 días postoperatorio
Glicksman, C	Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1	Explantación mamaria / recambio de implantes vs mastopexia estética sin ningún dispositivo de implante	Evaluación de mejoría de sintomatología a 6 meses. Evaluación de capsulectomía total.
Kappel; R	Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness	retiro del implante y capsulectomía total	en el grupo 3 posterior al retiro de los implantes presento una mejoría por un periodo de seguimiento de 3.5 años.
De Miranda, R	En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms	Explantación mamaria	mejoría de los síntomas y de la percepción de calidad de vida en un periodo de seguimiento a 12 meses.

En cuanto a los riesgos de sesgos, por medio del programa Revman y las guías del Joanna Briggs Institute, para cada tipo de estudio, se evaluaron preguntas preestablecidas, donde se evidenció que la principal causa de sesgo se encontraba en datos incompletos, la no identificación de factores de confusión y control de los mismos y el análisis de datos no adecuado (other bias) (ilustración 3, Anexo 2 y 3).

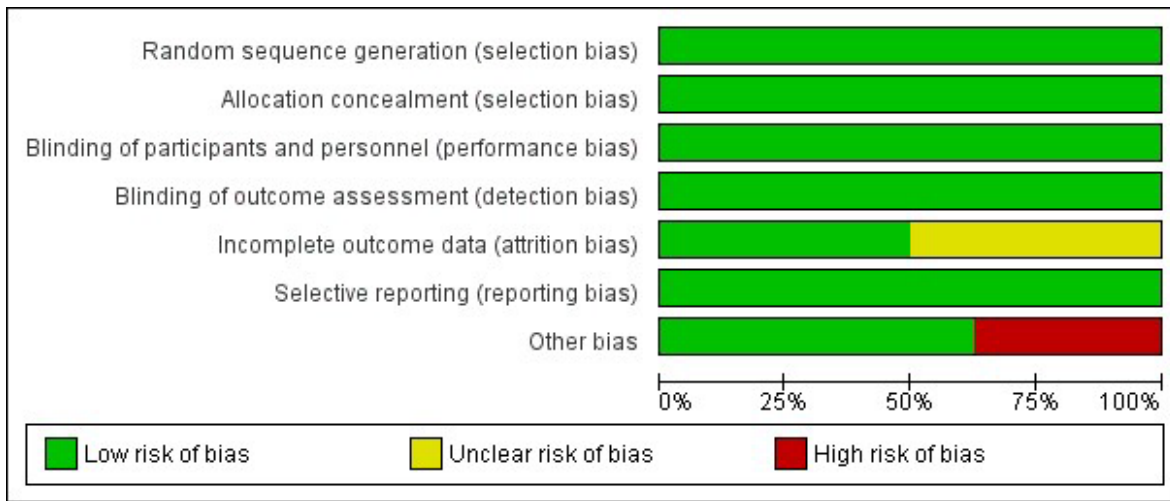


Ilustración 3 Riesgo de sesgo de los estudios.

Al realizar la evaluación de sesgo de cada artículo, se evidencia que los artículos que presentaron menor riesgo de sesgo corresponden a los artículos de Kappel; R, Miser, R, Spit, KA y Wee, C. Adicionalmente, se pudieron identificar aquellos artículos que presentaban mayor riesgo de sesgo, los cuales corresponden a los artículos de Colaris, MJL, Glicksman, C y De Miranda, R.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Colaris, MJL 2016	+	+	+	+	?	+	-
De Miranda, R 2020	+	+	+	+	?	+	-
Glicksman, C 2021	+	+	+	+	?	+	-
Kappel; R 2020	+	+	+	+	+	+	+
Miser, R 2022	+	+	+	+	+	+	+
Spit, KA 2021	+	+	+	+	+	+	+
Wee, C 2021	+	+	+	+	+	+	+
Wozniak-Roszkowska, E 2020	+	+	+	+	?	+	+

Ilustración 4 Resumen riesgo de sesgo por artículo

Adicionalmente, por medio del programa Gradepro se pudo hacer la aproximación GRADE, la cual es un sistema para calificar el cuerpo de la evidencia especialmente en revisiones sistemáticas. Lo que nos permitió ser más objetivos a la hora de la evaluación de la calidad de los estudios a utilizar en este trabajo. Sin embargo, al utilizar la herramienta, solo fue posible evaluar la certeza de cada artículo dado que

no todos los artículos contaban con medidas de asociación para el cálculo del efecto. Se evidencio que los artículos presentaron una calidad de la evidencia baja a moderada (Anexo 4).

Al calificar la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgos, no fue viable la realización de metaanálisis puesto que solo había un estudio de cohorte con medidas de asociación que pudieran utilizarse de forma más extensa.

6. DISCUSIÓN

En las últimas décadas, se ha visto el auge de la asociación de los implantes mamarios de silicona con el denominado síndrome de ASIA. Así mismo, dada la variedad de su presentación clínica pese a los criterios mayores y menores establecidos, es de gran importancia identificar la identidad para brindar un adecuado abordaje terapéutico. Nuestra revisión sistemática analizó la eficacia de las alternativas de tratamiento del síndrome de ASIA asociado a los implantes mamarios.

De los artículos analizados se identificó que existe mejoría sintomática posterior al retiro de los implantes mamarios; resultados comparables con el estudio realizado por Rohrich y colaboradores donde encuentran que existe un grupo de pacientes que experimenta mejoría de sus síntomas posterior al retiro de sus implantes en un 17 – 84% (15). Sin embargo, llegan a la conclusión que dichos resultados no son interpretables por el alto índice de sesgos de selección, el corto tiempo de seguimiento de las pacientes y la medición de los resultados de los estudios que se basan en el autorreporte de la mejoría clínica.

A esto se añade, que nuestros resultados sobre la mejoría clínica con la explantación mamaria son también coherentes con los reportados en la revisión narrativa realizada por García y colaboradores del 2014 – 2020, donde reportan que existe mejoría de síntomas tras el retiro de los implantes y recomiendan asociarlo a capsulectomía total (5). Sin embargo, los resultados de esta revisión se tienen que analizar cuidadosamente puesto que, si bien se encontró una mejoría clínica posterior a la intervención quirúrgica, en la mayoría de los estudios no se realizó control de variables de confusión como cuerpos extraños dentro del implante o dentro de la paciente, ruptura de implantes, hematomas previos, alteraciones hormonales, tabaquismo entre otros, que podrían alterar el resultado.

Con respecto al uso de capsulectomía en bloque como alternativa asociada al retiro de los implantes mamarios solo un estudio presentó dicha técnica quirúrgica, la cual no se encuentra indicada para el manejo de esta entidad y es de tener en cuenta,

que este tipo de procedimiento se encuentra específicamente recomendado para el manejo del linfoma anaplásico de células gigantes asociado a los implantes mamarios ya que es un tratamiento agresivo (45). Por el contrario, la alternativa que se encuentra planteada para el síndrome de ASIA es la explantación mamaria con capsulectomía total; en nuestra revisión sólo se encontraron 3 artículos con dicha variable (Kappel, Wee y Glicksman), sin embargo, uno de ellos con alto índice de sesgo de información (Glicksman), lo cual dificulta la interpretación adecuada de dichos resultados.

Por otro lado, en esta revisión sistemática con respecto al desenlace del mantenimiento de la mejoría sintomática a largo plazo, se evidenció que la mejoría sintomática con la explantación mamaria se sostuvo en un rango de 1 mes a 3.5 años posterior a la intervención quirúrgica; contrario a lo concluido por Rohrich y colaboradores cuyos artículos presentaron máximo un seguimiento a 7 meses sin poder concluir si existe una mejoría sintomática a largo plazo (15). Sin embargo, nuestros resultados no son del todo interpretables dado la heterogeneidad del tiempo de seguimiento de los estudios, de la sintomatología clínica, el no control de variables de confusión y la pérdida de seguimiento de las pacientes.

Si bien los diferentes estudios utilizaron criterios diferentes para referirse al diagnóstico de la enfermedad asociada a los implantes mamarios, se encontraron como síntomas en común: dolor articular y/o muscular, pérdida de la memoria o problemas cognitivos, sequedad de ojos, alergias en piel y fatiga crónica que mejoraron posterior a la intervención quirúrgica, reportado en la Tabla 9 de resultados.

Llama la atención que existe una deficiencia en la realización de estudios primarios con otras alternativas terapéuticas diferentes a la explantación mamaria. Se encontró en la literatura sólo una revisión narrativa sobre el uso de nuevas alternativas no quirúrgicas como el canabidiol, donde Katz y colaboradores exponen al canabidiol como opción terapéutica para la entidad como un antiinflamatorio natural no psicoactivo, que gracias a sus propiedades inmunomoduladores produce

un buen control de los síntomas y de la respuesta ante el cuerpo extraño (36). Sin embargo, existe ausencia de estudios primarios que soporten dicha conclusión.

Con respecto a las fortalezas de este estudio, la calidad de la evidencia de los estudios incluidos, así como su riesgo de sesgo se analizó a partir de 2 herramientas diferentes, lo que permitió un mejor análisis de los resultados para su adecuada interpretación. No obstante, se presentaron limitaciones en cuanto a la validez externa, dado la mayoría de los estudios solo evaluaron mujeres y solo uno evaluó otras poblaciones que son llevadas a implantes mamarios con fines reconstructivos. A esto se añade que no fue posible la realización de metanálisis dado la heterogeneidad de los estudios y en algunos casos el inadecuado análisis estadístico, sólo encontrando un estudio que evaluó asociación con OR.

De acuerdo a lo anterior, es necesario realizar a futuro estudios tanto retrospectivos como prospectivos que tengan como objetivo evaluar el mantenimiento a largo plazo de la mejoría clínica posterior a la realización de explantación mamaria, para determinar si existe o no el llamado efecto de luna de miel y discriminar los síntomas que pueden o no mejorar con el procedimiento quirúrgico; así como realizar estudios primarios que evalúen alternativas de manejo médico de acuerdo con la estratificación de la gravedad de los síntomas y la etiología de la misma, como lo referencia Yang y colaboradores en su artículo “Understanding Breast Implant Illness: Etiology is the Key” (6).

7. CONCLUSIONES:

El denominado síndrome de ASIA ha sido un tema debatido y sigue siendo una entidad controversial en relación a su asociación directa con las prótesis mamarias puesto que a la fecha esta afirmación no se ha comprobado. Sin embargo, dada la creciente demanda de pacientes con solicitud de explantación mamaria asociado a la influencia de redes sociales en la toma de decisiones, se hace necesario plantear alternativas de tratamiento integral, razón por la cual se realiza esta revisión, donde se sintetiza que a pesar que hay artículos que muestran que la explantación es un tratamiento eficaz para la mejoría sintomática, no es claro que la mejoría de estas manifestaciones clínicas se deba exclusivamente a la explantación o que existan factores de confusión asociados.

Así mismo no hay uniformidad en la escogencia de los pacientes ni control de los criterios de inclusión lo que altera de manera dramática los desenlaces. Adicionalmente, hace falta evidencia de alta calidad y realización de estudios más homogéneos que tengan control de las diferentes variables que soporten las alternativas quirúrgicas, y que evalúen todos los parámetros comparables para poder llegar a una conclusión y de igual manera evaluar las alternativas no quirúrgicas para llegar a un consenso sobre la sintomatología que mejor responda al tratamiento y de esta forma se puedan tomar decisiones. A esto se añade la necesidad de un mayor seguimiento a largo plazo de los pacientes que han sido sometidos a explantación por medio de estudios estructurados que permiten explorar la efectividad de esta intervención y poder compararlo con el denominado efecto luna de miel que cuestiona tanto la relación como la existencia de esta entidad.

8. FUENTES DE FINANCIACIÓN

Para esta revisión no se utilizaron fuentes de financiación. Ninguno de los colaboradores declara conflicto de intereses.

9. DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1iZMSmy0cYF6jTHrJtJBRZsvtkJN9KiB3/edit?usp=sharing&oid=117172094938235835107&rtpof=true&sd=tr>

10. REFERENCIAS

1. Ferrer-Cosme B, Téllez-Martínez D, Batista-Duharte A. Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿Una nueva entidad clínica?*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2017;55(3):362-73. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.01.005
2. Fuzzard SK, Teixeira R, Zinn R. A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome. *Aesth Plast Surg*. 1 de octubre de 2019;43(5):1145-9. DOI: 10.1007/s00266-019-01407-4
3. Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams WP, Deva AK. Breast Implant Illness: A Way Forward. *Plast Reconstr Surg*. marzo de 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):74S-81S. doi: 10.1097/PRS.0000000000005573.
4. 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*. febrero de 2017;65(1):120-8. DOI: 10.1007/s12026-016-8821-y
5. García S, Lena T, García S, Lena T. Enfermedad asociada a implantes mamarios: ¿cuál es la evidencia actual? *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. junio de 2021;47(2):119-33. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922021000200003>.
6. Yang S, Kliez ML, Harren AK, Wei Q, Hirsch T, Aitzetmüller MM. Understanding Breast Implant Illness: Etiology is the Key. *Aesthet Surg J*. 15 de marzo de 2022;42(4):370-7. DOI: 10.1093/asj/sjab197
7. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile ACI, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Annals of Surgery*. enero de 2019;269(1):30. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002990
8. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. «ASIA» - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. febrero de 2011;36(1):4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
9. Cohen Tervaert JW, Mohazab N, Redmond D, van Eeden C, Osman M. Breast implant illness: scientific evidence of its existence. *Expert Rev Clin Immunol*. enero de 2022;18(1):15-29. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2010546
10. Jiram TRJ. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). :12.

11. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol*. abril de 2014;32(2):151-4. PMID: 24739519
12. Diaz MFA, Rodriguez D, Ordoñez AMG, Mantilla RD, Rojas A, Monsalve D. PREVALENCIA DE SÍNDROME DE AUTOINMUNIDAD/INFLAMACIÓN INDUCIDA POR ADYUVANTES, SECUNDARIO A PRÓTESIS MAMARIA DE SILICONA, EN POBLACIÓN QUE ASISTE A CONSULTA A UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ. :50. https://doi.org/10.48713/10336_20483
13. Caravantes-Cortes MI, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez RD, Salazar-Ruiz SY, Carballo-Zarate AA. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. *Aesth Plast Surg*. 1 de octubre de 2020;44(5):1423-37. DOI: 10.1007/s00266-020-01663-9
14. Denisse Labastida. Elsevier Connect. [citado 2 de octubre de 2022]. Síndrome de ASIA, la creciente enfermedad inducida por adyuvantes. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/asia,-el-extrano-sindrome-inducido-por-adyuvantes>
15. Rohrich RJ, Bellamy JL, Alleyne B. Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. abril de 2022;149(4):638e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009067
16. Panzarelli A, Goncalves JC. Esclerodermia localizada (morfea) posterior a implante mamario. 2012;4. Disponible en: <https://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/519>
17. Sandoval MP, Pardo PS, Arenas DL, Fonseca DC, Gonzales DFC, Rueda AH. Síndrome de ASIA, una patología desconocida - ASIA syndrome, an unknown pathology. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva [Internet]*. 31 de mayo de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];28(1). Disponible en: <https://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/193>
18. Domínguez Carrillo LG, Arellano Aguilar JG. Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2022;20(1):96-8. <https://doi.org/10.35366/103566>
19. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol*. 1 de octubre de 2015;34(10):1661-6. DOI: 10.1007/s10067-015-2931-0
20. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. *Isr Med Assoc J*. febrero de 2017;19(2):79-84. PMID: 28457055

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;n71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
22. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews | Systematic Reviews | Full Text [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
23. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
24. McMaster University, Evidence Prime Inc. Herramienta de Desarrollo de Guías [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://gdt.gradeopro.org/app/#projects/p_l_mcmosquera123_gmail_com_0_36e30c2f-2442-487b-9287-31e8faa96cf7/evidence-syntheses/76f65318-af63-4a7f-9b53-0c5d447e209b/quality-of-evidence
25. Wee CE, Younis J, Isbester K, Smith A, Wangler B, Sarode AL, et al. Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation. *Ann Plast Surg*. julio de 2020;85(Suppl):S82-6. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002446
26. Spit KA, Scharff M, de Blok CJ, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. *BMJ Open*. junio de 2022;12(6):e057159. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057159
27. 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*. 1 de noviembre de 2020;40(11):1851-6. DOI: 10.1007/s00296-020-04605-5
28. Glicksman C, McGuire P, Kadin M, Lawrence M, Haws M, Newby J, et al. Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1. *Aesthet Surg J*. 2022;42(7):809-19. DOI: 10.1093/asj/sjab417
29. Miseré RML, van der Hulst RRWJ. Self-Reported Health Complaints in Women Undergoing Explantation of Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2022;42(2):171-80. DOI: 10.1093/asj/sjaa337
30. 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(2):256-8. DOI: 10.23937/2378-3656/1410301

31. Miranda R. En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 1 de enero de 1d. C.;35(4):427-31. DOI 10.5935/2177-1235.2020RBCP0076
32. Tang S, Anderson NE, Faasse K, Adams WP, Newby JM. A Qualitative Study on the Experiences of Women With Breast Implant Illness. *Aesthet Surg J*. 15 de marzo de 2022;42(4):381-93. DOI: 10.1093/asj/sjab204
33. McKernan CD, Vorstenbosch J, Chu JJ, Nelson JA. Breast Implant Safety: an Overview of Current Regulations and Screening Guidelines. *J Gen Intern Med*. 2022;37(1):212-6. DOI: 10.1007/s11606-021-06899-y
34. Lieffering AS, Hommes JE, Ramerman L, Rakhorst HA, Mureau MAM, Verheij RA, et al. Prevalence of Local Postoperative Complications and Breast Implant Illness in Women With Breast Implants. *JAMA Netw Open*. 3 de octubre de 2022;5(10):e2236519. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36519
35. de Vries CEE, Kaur MN, Klassen AF, Sommers K, Hume KM, Pusic AL. Understanding Breast Implant-Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(6):1056e-61e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009088
36. Katz D, MaACR YS. Cannabidiol as a Therapy for ASIA Syndrome? An Editorial on a Novel Study.
37. Lopez-Mendoza J, Vargas-Flores E, Mouneu-Ornelas N, Altamirano-Arcos C. Disease presentation and surgical treatment of patients with foreign-body granulomas and ASIA syndrome: case series. *Arch Plast Surg*. julio de 2021;48(4):366-72. PMID: 28457059
38. Zhukova N, Orlova R, Malkova A, Kaledina E, Demchenkova A, Percik R, et al. The predictive potential of autoimmune-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) criteria to assess the risk of adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy. *Immunol Res*. diciembre de 2022;70(6):765-74. DOI: 10.1007/s12026-022-09304-w
39. Miseré RML, Colaris MJL, Tervaert JWC, van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 18 de mayo de 2021;41(6):661-8. DOI: 10.1093/asj/sjaa207
40. Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS. Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study. *Aesthet Surg J*. 2021;41(8):923-8. DOI: 10.1093/asj/sjaa352
41. Kouniavski E, Hadad E, Heller L. Breast Implantation Rates in Israel: Is There a Change in Trend? *Isr Med Assoc J*. 2021;23(11):735-9. PMID: 34811991

42. Scheflan M, Gronovich Y, Maisel Lotan A, Winder G. What 736 Plastic Surgeons Think about Explantation and Capsulectomy: A Global Opinion Poll. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149(6):1071e-9e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009090
43. Votto R, Groth A. Breast Implant Illness: where are we and where are we going? *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica.* 1 de enero de 1d. C.;37(1):89-93. <http://www.dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2022RBCP0015>
44. Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Thyroid Autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 24 de enero de 2017;7:150. DOI: 10.3389/fendo.2016.00150
45. Keane G, Chi D, Ha AY, Myckatyn TM. En Bloc Capsulectomy for Breast Implant Illness: A Social Media Phenomenon? *Aesthet Surg J.* 2021;41(4):448-59. DOI: 10.1093/asj/sjaa203

11. ANEXOS

Anexo 1 Listas de chequeo de JBI

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

JBI Critical Appraisal Checklist for analytical cross sectional studies

Reviewer_____

Date_____

Author_____Year_____Record Number_____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Anexo 2. Evaluación riesgo de sesgo artículos incluidos lista de chequeo JBI - Estudios transversales

ESTUDIO	Los criterios de inclusión estaban bien definidos	¿La población y el lugar del estudio estaba bien definido?	¿La medición de la exposición fue medida en una forma válida y replicable?	Hubo un criterio objetivo y estándar para medir el desenlace	se identificaron factores de confusión	hubo estrategias de control de factores de confusión	los desenlaces fueron medidos de una forma válida y replicable	se usó un análisis estadístico apropiado
Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation A Patient-Reported Outcomes Study	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO CLARO	SI
Self-Reported Health Complaints in Women Undergoing Explantation of Breast Implants	SI	SI	SI	SI	SI	NO CLARO	SI	NO CLARO

ESTUDIO	Los criterios de inclusión estaban bien definidos	¿La población y el lugar del estudio estaba bien definido?	¿La medición de la exposición fue medida en una forma válida y replicable?	Hubo un criterio objetivo y estándar para medir el desenlace	se identificaron factores de confusión	hubo estrategias de control de factores de confusión	los desenlaces fueron medidos de una forma válida y replicable	se usó un análisis estadístico apropiado
Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO

Anexo 3. Evaluación riesgo de sesgos de los artículos incluidos con lista de chequeo de JBI - Estudios de cohortes

ESTUDIO	¿Hubo 2 grupos similares y recogidos de la misma población?	las exposiciones se midieron de forma similares a expuestos y no expuestos	la exposición se midió de una forma válida y replicable	se identificaron factores de confusión	hubo estrategias para control de factores de confusión	los grupos de los participantes estaban libres del desenlace al momento de la exposición	Los desenlaces se midieron de forma válida y replicable	hubo tiempo de seguimiento y este fue suficiente para el desarrollo del desenlace	se explicaron y describieron las razones de pérdidas de seguimiento	hubo estrategias para controlar las pérdidas	hubo análisis estadístico apropiado
Impact of Capsuleomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1	SI	NO	SI	NO	NO	NO CLARO	SI	SI	NO	NO	NO

ESTUDIO	¿Hubo 2 grupos similares y recogidos de la misma población?	las exposiciones se midieron de forma similares a expuestos y no expuestos	la exposición se midió de una forma válida y replicable	se identificaron factores de confusión	hubo estrategias para control de factores de confusión	los grupos de los participantes estaban libres del desenlace al momento de la exposición	Los desenlaces se midieron de forma válida y replicable	hubo tiempo de seguimiento y este fue suficiente para el desarrollo del desenlace	se explicaron y describieron las razones de pérdidas de seguimiento	hubo estrategias para controlar las pérdidas	hubo análisis estadístico apropiado
Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature	NO CLARO	NO CLARO	SI	NO	NO	NO CLARO	SI	SI	NO	NO	NO
Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study	SI	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO	NO CLARO	SI	SI	NO CLARO	NO	SI

Anexo 4. Evaluación calidad de la evidencia GradePRO

Pregunta: Explantación de implantes mamarios comparado con no explantación para mejoría de síntomas sistémicos en el síndrome de ASIA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Explantación de implantes mamarios	no explantación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness (seguimiento: 3.5 años)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	101/152 (66.4%)	0/34 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	-------------	--------------	--	------------------	------------

En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms (seguimiento: 12 meses)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	15/15 (100.0%)	0/0	no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	-----	--------------	--	------------------	------------

Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Explantación de implantes mamarios	no explantación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	150/200 (75.0%)	50/200 (25.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1 (seguimiento: 1 años)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	100/150 (66.7%)	0/50 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	-------------	--------------	--	------------------	------------

Self-Reported Health Complaints in Women Undergoing Explantation of Breast Implants (seguimiento: 10 años)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	0/0	0/0	no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----	--------------	--	------------------	------------

Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation A Patient-Reported Outcomes Study (seguimiento 1 mes)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	Hubo mejoría de al menos 2 síntomas sistémicos reportados en menos de los 30 días posoperatorio y mas de los 30 días.				⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------	------------

Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study (seguimiento 4 meses a 3.3 años)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio ^a	no es serio	muy serio ^a	fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	La explantación mamaria reduce los síntomas sistémicos producidos en mujeres con implantes mamarios y mejora la calidad de vida.				⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	--------------------------	-------------	------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--------------	------------


CI: Intervalo de confianza

Explicaciones : OR mal calculado

Pregunta: Retiro del hidrogel comparado con no retiro del hidrogel para mejoría de síntomas sistémicos en síndrome ASIA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	retiro del hidrogel	no retiro del hidrogel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with hydrogel: a polyacrylate study in Poland


1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/30 (26.7%)	0/30 (0.0%)	no estimable		 Baja	
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------	--------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------	--

CI: Intervalo de confianza

Pregunta: Explantación de implantes mamarios comparado con no explantación para mejoría de síntomas sistémicos en el síndrome de ASIA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Explantación de implantes mamarios	no explantación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mejoría de síntomas sistémicos a largo plazo

4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	Se mantuvo la mejoría de los síntomas sistémicos entre 30 días posterior al retiro de los implantes hasta 3,5 años				 Baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------	------------

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Hubo estudios donde el análisis de datos no fue apropiado por lo cual no se pudo establecer una diferencia estadística dado la ausencia de valores p (De Miranda y K

