



**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.**

**MANUEL FELIPE ALJURE DIAZ MD
DANIEL RODRIGUEZ MD
ANGELICA MARIA GARCIA ORDOÑEZ MD.
TUTORES: RUBÉN DARÍO MANTILLA MD
ADRIANA ROJAS MD.
DIANA MONSALVE PHD.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2019

**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**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

Manuel Felipe Aljure Diaz MD

manuelaljure@rosario.edu.com

Daniel Rodriguez MD Internista,
danielhe.rodriguez@urosario.edu.com

Angelica Maria Garcia Ordoñez MD
angelicamari.garcia@urosario.edu.com

Tutor metodológico

Rubén Darío Mantilla MD, PHD, Adriana Rojas MD, PHD. Diana
Monsalve PHD.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ AGOSTO 2019

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

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

TABLA DE CONTENIDO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1 Planteamiento del Problema.....	10
1.2 Justificación	10
1.3 Pregunta de Investigación	11
2. MARCO TEÓRICO	13
2.1 Tabla 1. Criterios de Shoenfeld	17
2.2 Tabla 2. Criterios de Alijotas:.....	18
3. HIPÓTESIS.....	20
3.1 Hipótesis Epidemiológica.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo general.....	21
4.2 Objetivos específicos.....	21
5. METODOLOGÍA.....	22
5.1 Enfoque metodológico de la investigación	22
5.2 Tipo de estudio	22
5.3 Población de estudio	23
5.3.1 Criterios de inclusión.....	23
5.3.2 Criterios de exclusión.....	23
5.4 Diseño Muestral.....	23
5.5 Descripción de variables (ver anexo 2)	23
5.5.1 Tabla de variables.....	23
5.5.2 Gráfico de variables	24
5.6 Técnicas de recolección de la información.....	24
5.6.1 Fuentes de información	25
5.6.2 Instrumentos de recolección de la información	25

5.6.3	Proceso de obtención de la información.....	25
5.7	Control de errores y de sesgos dependiendo del tipo de estudios.....	26
5.7.1	Detalle de sesgos de selección	27
5.8	Técnicas de procesamiento y de análisis	27
5.9	Presentación de los resultados.....	28
6.	CONSIDERACIONESÉTICAS.....	29
7.	RESULTADOS	30
8.	PRESUPUESTO.....	39
9.	DISCUSIÓN.....	40
10.	CONCLUSIONES.....	33

Introducción

La prótesis mamaria de silicona ha sido un procedimiento comúnmente utilizado con fines estéticos y reconstructivos, su uso y seguridad ha sido cuestionado desde su aparición por la predisposición a enfermedades autoinmunes. El síndrome de ASIA es un ejemplo de asociación entre la prótesis mamaria y enfermedades autoinmunes.

Objetivo principal

Determinar la prevalencia de síndrome de ASIA en pacientes con antecedente de prótesis de silicona en una población de un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá.

Metodología

Estudio analítico de corte transversal, con 55 pacientes de sexo femenino con antecedente de prótesis mamaria y síntomas reumatológicos entre 2017-2018 en un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá. Se emplearon medidas de asociación y distribución de frecuencias.

Resultados

La población total fue de 55 individuos de género femenino, la prevalencia de ASIA fue 83.9% para criterios de Shoenfeld y 73.7% con criterios de Alijota. Se realiza análisis bivariado entre variables exposicionales sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los estadísticos de prueba, por lo que no fue posible demostrar asociaciones.

Discusión: ASIA sigue siendo un diagnóstico controversial en la literatura, a pesar de cumplir los criterios, varios pacientes evaluados presentan concomitantemente otras enfermedades reumatológicas y exposición a factores desencadenantes de enfermedad autoinmune que generan el reto diagnóstico del mismo.

Conclusión

Al no tener criterios avalados, el diagnóstico de ASIA según el criterio clínico, en pacientes expuestas a adyuvantes. Esto debe ser evaluado por la comunidad científica a realizar estudios de mayor peso epidemiológico para el desarrollo de herramientas diagnósticas

Palabras clave: Breast Prosthesis; Breast Protheses; Internal Breast Protheses; Internal Breast Prosthesis; Protheses, Internal Breast; Prosthesis, Internal Breast; Implants, Breast; Breast Implant; Implant, Breast; Mammoplasties; Mammoplasty; Breast Reconstruction; autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants; Prevalence, Epidemiology, Contraceptive Prevalence Surveys, Cross-Sectional Studies

ABSTRACT

Introduction

Silicone breast prostheses were introduced in the United States in the 60s, this procedure has been commonly used by plastic surgeons for aesthetic and reconstructive purposes. However, its use and safety have been questioned since its emergence, including the association between breast prostheses as a trigger for autoimmune diseases such as autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA).

Principal objective

Determine the prevalence of ASIA associated with silicone breast implants in a population of outpatients that consult a rheumatology center in the city of Bogota.

Methodology

Through an observational, cross-sectional study, 55 female outpatients with silicone breast implants and rheumatic symptoms were analyzed between 2017-2018 to determine the prevalence of ASIA associated with breast implants. The sample population was provided by a rheumatologic center located in the city of Bogota, Colombia. Frequency of distribution and association measurements were implemented.

Results

The prevalence of ASIA in female patients with previous breast silicone implants with non-specific rheumatological symptoms is 83.9% with Schoenfeld criteria and 73.7% with Alijota criteria. Bivariate analysis has done between exposure variables, no statistically differences were found, as a result was not possible to show associations.

Discussion

Diagnosis of ASIA remains controversial in literature, even after meeting diagnostic criteria, many patients simultaneously have other rheumatologic diseases and are exposed to triggering factors for autoimmunity, this also contributes to the diagnostic difficulty of the illness.

Conclusion

Lack of international consensus for the diagnostic criteria of ASIA makes it challenging to diagnose and therefore it is a limiting factor for the association with silicone breast implants along with multiple triggering factors for autoimmunity.

Further investigation by the scientific community through studies of higher epidemiological significance is required.

Keywords: Breast Prosthesis; Breast Prostheses; Internal Breast Prostheses; Internal Breast Prosthesis; Prostheses, Internal Breast; Prosthesis, Internal Breast; Implants, Breast; Breast Implant; Implant, Breast; Mammoplasties; Mammoplasty; Breast Reconstruction; autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants; Prevalence, Epidemiology, Contraceptive Prevalence Surveys, Cross-Sectional Studies.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mamoplastia es uno de los procedimientos más comúnmente realizados en las diferentes salas de cirugía alrededor del mundo, en Estados Unidos en 2017 se reportó como el procedimiento estético con mayor incidencia de un total de 1.8 millones de procedimientos estéticos realizados durante ese año, con crecimiento del 3% para un total de 300.378 procedimientos(1). En Colombia se realizaron 38.779 procedimientos de mamoplastia en el año 2010(2).

Para el desarrollo de la misma, se han descrito múltiples técnicas, desde la década de los sesenta el uso de implantes de silicona ha sido ampliamente utilizado dadas las facilidades que supone para el cirujano plástico en cuanto a rapidez y seguridad en el procedimiento, así como la obtención de buenos resultados estéticos y reconstructivos(3).

En los últimos 20 años el Dr. Yehuda Shoenfeld ha descrito el síndrome de Autoinmunidad Inducida Por Adyuvantes (ASIA), también conocido como el síndrome de Shoenfeld, en el cual se ha observado una relación entre desarrollo de esta patología con el uso de prótesis mamaria de silicona (PMS)(4). En Colombia específicamente, no se han realizado estudios de prevalencia del síndrome de ASIA.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La mamoplastia con prótesis de silicona es un procedimiento que permite al cirujano plástico tanto reconstructiva como estéticamente cambiar la morfología de la mama, con el fin de mejorar su apariencia, volumen y forma(5). En Colombia la pertinencia del estudio radica en la incidencia de este procedimiento, Colombia representa el puesto 11 en cuanto a países que realizan anualmente procedimientos estéticos registrados en ISAPS (International Society of Esthetic Plastic Surgery) con 505.601 procedimientos en el año 2017, representando el 2.1% de procedimientos totales a nivel mundial(1).

A pesar de ser un procedimiento relativamente seguro, con múltiples estudios que no encuentran asociación a enfermedades sistémicas o reumatológicas, como el expuesto por el Instituto de Medicina (OIM) en Estados Unidos en el año 1999(2)(6),

se ha visto en los últimos años, múltiples reportes en la literatura que determinan la aparición de entidades como el Linfoma Anaplásico de células gigantes por silicona(7)-(8) o enfermedades autoinmunes como el síndrome de ASIA, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren(9)(10).

Debido a las múltiples asociaciones que se han propuesto con respecto al uso de PMS y diferentes patologías, muchas de ellas relacionadas con enfermedades autoinmunes, surge la necesidad de determinar la prevalencia de ASIA en población colombiana. La conveniencia del sujeto a estudio se ve representada en un entendimiento y análisis de factores predisponentes, protectores o que no tienen relación con las manifestaciones clínicas y el tipo de prótesis mamaria empleada. El impacto social que se busca es poder observar en la población colombiana debe existir algún tipo de precaución previa a la PMS o conocimiento general de entidades relacionadas por las diferentes ramas de la medicina, teniendo en cuenta que es de los procedimientos más comúnmente realizados en nuestro país.

La prevalencia del síndrome del ASIA es relevante por las siguientes razones: Actualmente existe un vacío en la literatura colombiana acerca de esta patología, el cual impide un adecuado abordaje de los pacientes que se someten a este procedimiento y que presenta sintomatología autoinmune. Obtener datos locales contribuye de manera significativa a la información epidemiológica existentes en Latinoamérica. Adicionalmente, tener datos de la prevalencia del síndrome de ASIA puede aportar tanto en el abordaje de los pacientes con síntomas reumatológicos inespecíficos que tengan un antecedente de implante mamario, así como en la asesoría de los pacientes que quieran someterse al procedimiento y puedan conocer anticipatoriamente los riesgos que implica este, favoreciendo a la medicina preventiva y minimizando los riesgos de esta patología en la población colombiana. Los datos obtenidos en este estudio podrían aportar a la literatura y a los profesionales de la salud que se enfrenten, a pacientes con sintomatología osteomuscular inespecífica tras una mamoplastia con PMS.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de Síndrome de ASIA en pacientes adultos con antecedente de prótesis de silicona, que consultan a un centro de Reumatología en la Ciudad de Bogotá?

***P:** Pacientes adultos (mayores de 18 años) con antecedente de mamoplastia de aumento con prótesis de silicona que consultan a un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá

***I:** Implantes mamarios

***C:** Exposición a otros factores medio ambientales.

***O:** Síndrome de ASIA

2. MARCO TEÓRICO

Embriológicamente el tejido mamario empieza su diferenciación epitelial cutánea entre la octava y décima semana, este es derivado de ectodermo, el desarrollo normal inicia en la región del pectoral antero lateral a nivel del cuarto espacio intercostal(11). El seno completa su desarrollo alrededor de los 10 a 12 años con la actividad del eje gonadotropo hipotalámico. Las células gonadotropas constituyen alrededor del 7 al 15% de las células de la adenohipófisis. La mayoría de estas células son capaces de sintetizar y secretar LH y FSH, una vez son estimuladas de manera pulsátil por la GnRh(12). La liberación de la FSH causa la maduración de las células foliculares del ovario, generando así la secreción de estrógeno, lo cual estimula el crecimiento del epitelio ductal del seno. Cuando el folículo del ovario madura, ovula, generando la secreción de progesterona que en conjunto del estrógeno, van a terminar de desarrollar la mama(12). Los estadios de desarrollo del seno fueron descritos por Marshall y Tanner en 1969(13), representados en la Tabla 1.

Tabla 1 Estadios de Tanner (13)

Estadio 1:	(Pre-adolescente); Elevación de papila únicamente.
Estadio 2:	Pequeña elevación del seno y la papilla, con alargamiento del diámetro areolar.
Estadio 3:	Mayor alargamiento del seno y la areola, sin separación de su contorno.
Estadio 4:	Proyección de la areola y la papilla para formar un montículo secundario a nivel del seno.
Estadio 5:	Estadio de maduración; se da la proyección únicamente de la papila, debido a la recesión de la areola al contorno general del seno.

Fuente: W. A Marshall JMT. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Inst Child Heal Univ London*. 1969;(44):291.

La mama femenina es un órgano par, estas se encuentran ubicadas en la cara anterior del tórax, usualmente entre la segunda hasta la sexta, séptima costilla, su límite medial es la línea para esternal, su límite lateral es la axilar media, Su límite inferior varia pero está delimitada por el pliegue infra mamario, el cual es discontinuo en la apófisis xifoides(14). Las medidas cambian con base a las características culturales, se describe una distancia entre la horquilla esternal y el pezón que oscila entre 19-21 cm, la cual es la misma distancia que debe existir entre la línea medio clavicular y el pezón, mientras que la diferencia la distancia entre el pezón y el

pliegue infra mamario debe ser entre 5 a 7 cm. Entre la línea media y el pezón deben existir alrededor de 9 a 11 cm(15).

El soporte vascular es rico, tanto el pezón como el parénquima. La perforante mamaria, perforante torácica lateral, las arterias perforantes intercostales tanto antero lateral como antero medial van a proveer la irrigación al plexo subdermico del pezón(16). Las principales fuentes arteriales del seno provienen de 3 principales fuentes, perforantes mamarias internas, la arteria torácica lateral y las perforantes intercostales antero laterales(17)-(18).

El complejo de areola, pezón, está localizado en la prominencia del seno, el pezón en si puede proyectarse mayor o igual a 1 cm, con un diámetro aproximado de 4 a 7 mm La areola consistente en piel pigmentada que rodea al pezón con un rango de 4.2 a 4.5 cm en diámetro. Este consiste en un epitelio estratificado queratinizado que contiene no solo las aperturas sinusoides lactíferas, sino también glandulas sebáceas y glandulas de Montgomery. Las glándulas lactíferas se extienden desde su apertura en el pezón, hasta el parénquima. Tanto el pezón como la areola tienen estructuras mioepiteliales, que yacen entre el epitelio superficial y la lámina basal. En adición a esto existen fibras musculares que están predispuestas de manera circunferencias y radicalmente y son las responsables de la erección del pezón(15).

La inervación de la areola y del pezón es dada por la división los brazos laterales del cuarto nervio intercostal, esta se da a través de 2 ramas una que pasa superficial a la glándula y otra que pasa por el espacio retro mamario. También hay contribución nerviosa por parte del tercer y quinto intercostal antero cutáneo(19).

El primer implante de silicona exitoso fue realizado en 1950(20), siendo un procedimiento que se implementa para aquellos individuos con deseo de mejorar su apariencia estética, adicionalmente en mujeres con baja autoestima, depresión o una imagen negativa de su cuerpo(21),(22). En 1965 se realizó el primer implante de solución salina en Francia, posteriormente fueron desarrollados por la industria americana en los año setenta(5). A pesar de su baja tasa de contractura, el problema de este tipo de implante radico en la que este se desinflaba comúnmente(23). Posteriormente en 1970, Ashley y cols. Reportan el uso de implantes de silicona cubiertos por una capa de poliuretano, el cual en los años anteriores no se había podido implementar, con resultados positivos(24). Los buenos resultados clínicos y comerciales de los implantes texturizados llevaron su desarrollo en la industria americana por marcas como Biocell y Mentor, los cuales incluso se encuentran pueden encontrar actualmente en el mercado(5).

Todos los implantes de silicona tienen una composición entrecruzada que mantiene al gel, el cual es de silicona y contiene propiedades cohesivas; esto le permite al implante mantener su posición y forma, adicionalmente permite diferentes dimensiones y formas propuestas en el mercado(25).

El Síndrome ASIA por sus siglas en inglés (Autoimmune Syndrome Induced by adjuvant), se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas a raíz de hiperactividad del sistema inmune por un estímulo constante dado por el adyuvante, fue descrita inicialmente por el Doctor Yehuda Shoenfeld en 2011, donde recopila diversas entidades previamente descritas como lo son la Síndrome De La Guerra Del Golfo, Síndrome de activación macrofágica (SAM), Siliconosis y fenómenos de post-vacunación en una sola entidad(26). El síndrome se caracteriza por presentar clínica, que en la mayoría de casos puede ser inespecífica como artritis, mialgias, debilidad muscular(27).

Lo que se conoce de esta enfermedad se ha visto enriquecido en los últimos años en la literatura médica, se ha descrito características individuales como factores de riesgos para el desarrollo del mismo en paciente expuestos a adyuvantes, entre estos factores se encuentran pacientes con antecedente de alergias y desordenes atópicos, antecedente de autoinmunidad familiar o personal (Síndrome de Sjogren, Artritis reumatoide, Esclerodermia, Enfermedad de Hashimoto entre otras), antecedente de reacción autoinmune a un adyuvante, predisposición genética a desarrollo de enfermedades autoinmunes, tabaquismo activo, obesidad(28).

El término “adyuvante” viene del latín “adjuvare” que significa “sentido para ayudar”, en inmunológica, se define como aquella sustancia que favorece una respuesta inmunológica antígeno-específica(29). Los adyuvantes son sustancias utilizadas ampliamente en medicina en múltiples especialidades, entre ellos se han descrito ciertas vacunas, siliconas, hidróxido de aluminio, productos estéticos como ácido hialurónico, compuestos de metacrilato, biopolímeros, aceites minerales entre otros(27),(30),(9).

La asociación de autoinmunidad con enfermedades autoinmunes ha aumentado sus reportes en la literatura desde 1990, siendo los criterios de Shoenfeld la herramienta por parte del médico para el diagnóstico de la misma expuestos en la tabla 1. En 2018 la FDA presenta el estudio más amplio que se ha realizado en cuanto la eficacia y seguridad de los implantes mamarios, evidenciando asociación para síndrome de Sjogren Standardized incidence ratio [SIR]8.14), escleroderma (RR 7.00), artritis reumatoide (RR 5.96), stillbirth (RR 4.50)(10). Inicialmente se han descritos múltiples entidades que describen una serie de síntomas inespecíficos en pacientes con antecedente de implantes de silicona, entre ellas la enfermedad no diferenciada del tejido conectivo, en 1996 Hennekens y cols. Realizan un estudio de cohorte donde se evalúa el riesgo relativo de desarrollar esta entidad en pacientes con prótesis de silicona vs. Pacientes no expuestos a prótesis de silicona, evidenciando diferencias estadísticamente significativas, describiendo que las

pacientes con implante de prótesis mamaria tienen un RR de 1.24 con intervalos de confianza del 95% (1.08 – 1.41)(31). Sin embargo los síntomas descritos en esta cohorte de pacientes son parte de los criterios descritos en 2011 por el Dr. Shoenfeld(32). Esto llevo en 2017 a Scanzi y cols. A establecer una que el Síndrome de ASIA y la Enfermedad no diferenciada del tejido conectivo son dos entidades relacionadas en el “mosaico de la autoinmunidad” y ambas son caracterizadas por signos y síntomas de autoinmunidad sistémica(27).

La fisiopatología del Síndrome se ha visto caracterizada por contener un aspecto multifactorial, donde tanto el medio ambiente como el componente genético van a tener un rol importante en el desarrollo de la enfermedad(9). la prótesis se ve relacionada a una migración de la silicona del implante denominado como “Bleed”(33), este proceso genera una promoción de la translocación de antígenos en nodos linfáticos donde se hace el reconocimiento por parte de células T, adicionalmente los antígenos solubles son convertidos en formas particulares, las cuales van a ser fagocitadas por células presentadoras de antígenos, generando aumento en la reacción local, induciendo producción y liberación de citoquinas inflamatorias e interacción con receptores Toll-Like incluyendo NALP3 inflamosoma(9).

Para el diagnóstico de la enfermedad, Shoenfeld et al. Presentan una serie de criterios diagnósticos (Tabla 2)(26); sin embargo estos criterios son subjetivos, generando falsos positivos en el diagnostico(34),(35). En 2015 Alijotas-Reig proponen una segunda serie de criterios diagnósticos (Tabla 3), los cuales se encuentran pendiente de validación y buscan evitar variables subjetivas(36).

No existe un tratamiento establecido, más se ha visto mejora de la sintomatología en pacientes que han sido llevados a retiro del adyuvante(37). Un equipo de reumatología y dermatología de la Universidad Federal de Mato Grosso Do Sul, presentan un algoritmo de abordaje al paciente con síndrome de ASIA, según la severidad de sus síntomas(37).

2.1 TABLA 2. CRITERIOS DE SHOENFELD

Tabla 2 Criterios de Shoenfeld

Criterios Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a un estímulo externo (Infección, vacunas, silicona, adyuvantes) Previo a manifestaciones clínicas. • Presencia de manifestaciones “típicas” clínicas: • Mialgias, miositis, debilidad muscular. • Artralgias / Artritis. • Fatiga crónica, Sueño no reparador, alteraciones del sueño. • Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas a desmielinización) • Deterioro Cognitivo, pérdida de la memoria • Pirexia, boca seca • Biopsia Típica de compromiso orgánico
Criterios Menores	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de auto anticuerpos o anticuerpos a la sospecha del adyuvante. • Otras manifestaciones clínicas • HLA específicos (HLA, DRB1, HLA DBQ1) • Evolución de una enfermedad autoinmune

Fuente: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun [Internet]. 2011;36(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>

TABLA 3. CRITERIOS DE ALIJOTAS:

Tabla 3 Criterios de Alijotas

Criterios Mayores	<p>1. Exposición a estímulo externo (vacunas, anilinas u otros materiales orgánicos/ inorgánicos previos a la manifestación clínica.</p> <p>2. Periodo de latencia mayor para un agente desencadenante</p> <p>3. Manifestaciones clínicas locales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos inflamatorios • Edema de piel • Induración de la piel • Pseudo-abscesos • Linfadenopatías • Paniculitis • Morfea • Lesiones tipo sarcoides. <p>Sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos inflamatorios distantes • Artritis • SICCA o SS • Miositis o debilidad muscular • Paniculitis extensa • Desmielinización neurológica • Desarrollo de enfermedades autoinmunes <p>Biopsia a nivel de la reacción local o nódulos linfáticos:</p> <p>Hallazgos consistentes con enfermedades autoinmunes o granulomatosas</p> <p>Remover el material desencadenante con mejora</p> <p>HLA compatible (B8, DRB1, DR3, DQB1) o cualquier combinación haploide</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Historia reciente de factores desencadenantes que preceden el inicio de manifestaciones clínicas • Instauración de NOVO de lívido reticulares extenso

Criterios Menores	<ul style="list-style-type: none">• Eritema en manos en el momento de manifestaciones clínicas.• presencia de cualquier auto anticuerpo y/o hipergammaglobulinemia, Niveles bajos de la enzima convertidora de angiotensina, niveles bajos de deshidrogenase láctica o complemento.
--------------------------	--

Fuente: Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. Lupus. 2015.

HIPÓTESIS

2.2 HIPÓTESIS EPIDEMIOLÓGICA

H0 = no existe diferencia en la prevalencia del síndrome ASIA y pacientes con antecedente de implante mamario en una población de un centro de reumatología de Colombia.

Ha = Existe diferencia en la prevalencia del síndrome ASIA y pacientes con antecedente de implante mamario en una población de un centro de reumatología de Colombia.

- **Tipo de estudio** Tipo de estudio: Estudio de corte transversal, prevalencia analítica
- **Población de referencia:** Pacientes con prótesis mamaria, pero con diagnóstico negativo para ASIA
- **Población Universo (target):** Paciente con prótesis de silicona
- **Población Elegible (sample):** Pacientes población adulta que consultan a centros de reumatología con antecedente de prótesis mamaria
- **Población accesible:** Población de personas con prótesis mamaria que consultan al centro de Funinderma.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de síndrome de ASIA en mujeres con antecedente de PMS en una población en un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir demográficamente a la población de estudio
2. Determinar la prevalencia del síndrome de ASIA al aplicar los criterios de Shoenfeld como parámetros diagnósticos para enfermedad de ASIA.
3. Determinar la prevalencia del síndrome de ASIA al aplicar los criterios de Alijotas como parámetros diagnósticos para enfermedad de ASIA.
4. Analizar la prevalencia de Síndrome de Asia en pacientes en relación con tener una enfermedad autoinmune definida.

4. METODOLOGÍA

Se incluirán a todas las pacientes que consultaron entre el año 2017 a 2018 a un centro de referencia de consulta externa de reumatología, en donde asisten no solamente pacientes con enfermedades autoinmunes, sino aquellos con otras alteraciones no autoinmunes como osteoartrosis, osteoporosis, tendinitis, etc. que no se han relacionado con las prótesis de silicona e independientemente su motivo de consulta, al tener antecedente de prótesis de silicona, entrarán en una base de datos, la cual fue construida a raíz de las principales variables que influyen en la ecología autoinmune, antecedentes personales, descripción de diagnóstico de enfermedad autoinmune y características de las prótesis mamarias en estudio. Posterior a la recolección de datos se realiza categorización y análisis de los mismos en las historias clínicas de manera retrospectiva para un corte transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de la enfermedad según los criterios establecidos por Shoenfeld y no avalados de Alijotas. No se tomó en cuenta el antecedente de vacunación o infecciones para evitar sesgos de memoria por parte de la población a estudio.

Plan de divulgación de datos: Se realizará un artículo científico, modificando el formato de presentación según la revista que se decide publicar, donde se expongan los resultados y contenido teórico de este texto.

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizaron cálculos de prevalencia en una muestra tomada de un centro de reumatología de la ciudad de Bogotá, con el fin de establecer la misma para síndrome de ASIA en paciente con antecedente de prótesis de silicona.

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio de prevalencia analítica, corte transversal, en una muestra de pacientes que consultaron a un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá y tienen antecedente de prótesis de silicona.

4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que independientemente de su motivo de consulta, asisten a valoración por reumatología y tienen antecedente de prótesis de silicona en un corte transversal en 2017-2018.

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Historia clínica de pacientes con antecedente de implante mamario que consultan a un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá.
- Historia clínica de pacientes de 18 a 70 años de edad.
- Pacientes que consultaron al centro de reumatología entre los años 2017 y 2018.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historias clínicas con diagnóstico de cáncer.
- Historias clínicas con diagnóstico de enfermedades terminales diferentes a cáncer.
- Pacientes con antecedente de VIH diagnosticado.
- Paciente en embarazo.

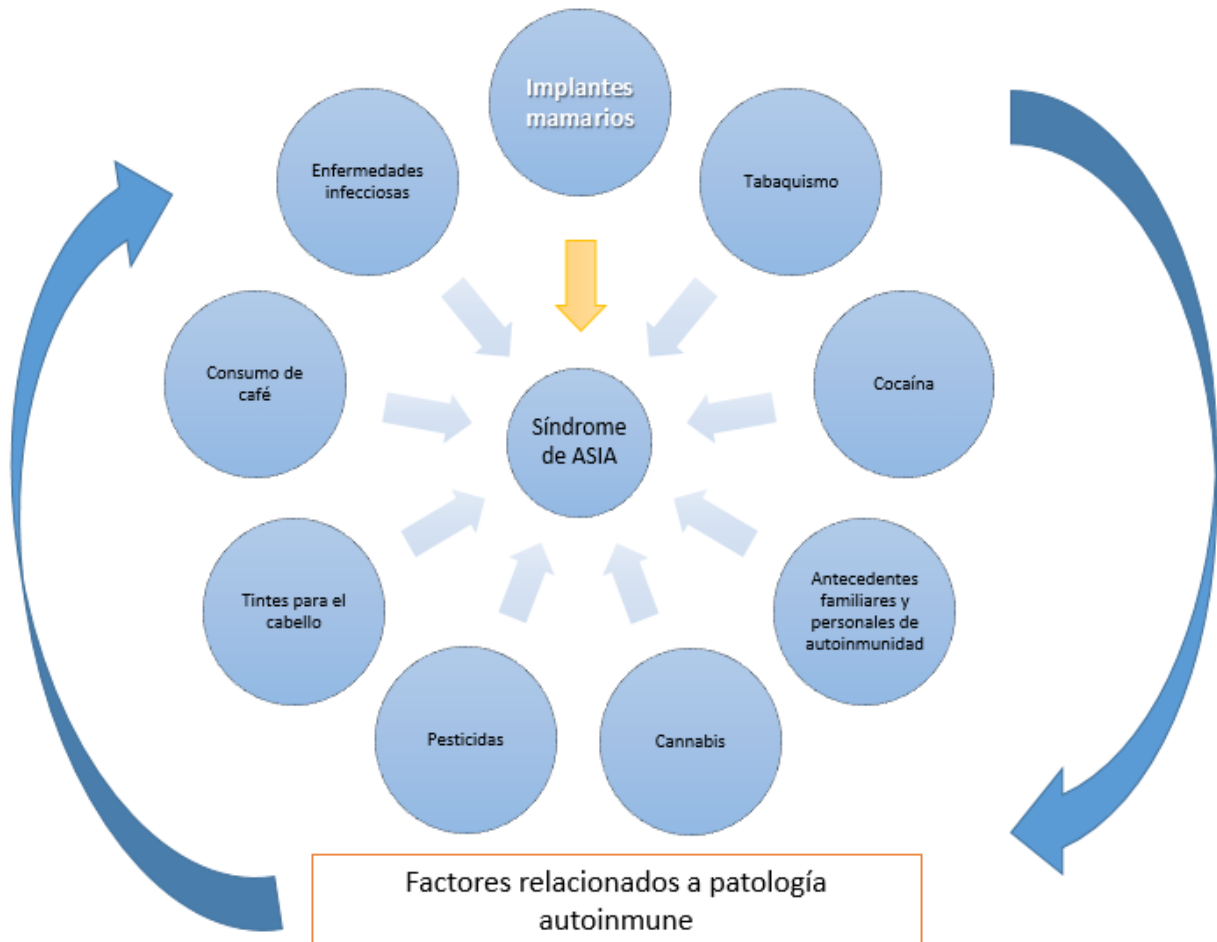
4.4 DISEÑO MUESTRAL

- Se tomo al 100% de la población que consulto por antecedente de prótesis mamarias de silicona.

4.5 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES (VER ANEXO 2)

4.5.1 TABLA DE VARIABLES VER ANEXO 2

4.5.2 GRÁFICO DE VARIABLES



Grafica 1 Grafica de variables Factores Relacionados a Patología Autoinmune

Fuente: Propia

4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Previo a cualquier recolección de datos se sometió el protocolo al comité de ética de la universidad del Rosario y CREA. Tras aprobación de este se procedió a recolectar la información requerida según protocolo. La información fue tomada de las historias clínicas de un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá, desde el

segundo periodo del año 2018 hasta el primer periodo del año 2019. Los investigadores recolectaron la información requerida para el análisis previsto a través de un formulario diseñado y aprobado acorde a la literatura sustentado en el marco teórico del protocolo. A medida que se recolectaron los datos se alimentó una base de datos en una hoja de cálculo de Excel, y se digito en dos archivos diferentes para que se corroborara la información y los datos una vez se haga el análisis.

Posteriormente que se obtuvieron todos los datos se importó la base de datos al programa de SPSS para el respectivo análisis de las variables

4.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información fue una fuente primaria, la información fue recolectada de historias clínicas de pacientes con antecedente de implante mamario de un centro de reumatología donde su motivo de consulta fue algún síntoma reumatológico asociado.

De manera detallada e individualizada se realizó la recolección de la información acorde al protocolo y al cuestionario diseñado para tal fin.

4.6.2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó un formulario de recolección de datos diseñado acorde a la literatura existente de pacientes con antecedentes de implante mamario y enfermedad autoinmune ASIA en EPlinfo versión 7.2.2.6, anexo (en Word se presenta un esquema de recolección de datos); el formulario de recolección de datos, el cual fue diligenciado basado en el manual para el diligenciamiento de este y en datos obtenidos de la historia clínica. Dicho cuestionario está disponible en un lenguaje claro con definiciones claras y sin siglas. Los paraclínicos fueron registrados acorde al sistema internacional y de manera estandarizada. En el caso de hallar valores de paraclínicos que no estuvieran unificados se realizó la conversión a la unidad de medida requerida utilizando.

4.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó la revisión de historias clínicas de manera sistemática por parte de los investigadores en el centro de reumatología durante el primer periodo del año 2019.

Los datos obtenidos de las mismas fueron registrados en la base de datos. Posteriormente se realizó el doble chequeo de la misma con el fin de minimizar errores en la transcripción de la información.

4.7 CONTROL DE ERRORES Y DE SESGOS DEPENDIENDO DEL TIPO DE ESTUDIOS

Tabla 4 Control de errores y Sesgos Dependiendo del Tipo de Estudios

Tipo	Descripción de la posibilidad de ocurrencia	Forma de control
Selección	La información se recolectará de mujeres con antecedente de implante de prótesis mamarias, que sean direccionadas a la consulta de Funinderma.	A pesar de incurrir en un sesgo al solo tener pacientes que consultan a un centro de reumatología, no se tiene en cuenta el motivo de consulta por lo cual encontraremos no solo relación a etiologías autoinmunes sino también a etiologías biomecánicas. Para esto se realizara un análisis en subgrupos poblacionales para mirar cuales pueden llegar a ser otros factores que condicionen el desarrollo.
Información	Errores en la tabulación de la información	Se hará doble ingreso de información, análisis de frecuencias simples para chequeo de plausibilidad y se irá a la fuente primaria de los datos cada vez que haya discrepancia entre un digitador y otro, durante el diligenciamiento de la herramienta.

Confusión	Las condiciones sociodemográficas, tales como exposición a pesticidas, sustancias de abuso, infecciones, entre otros, se tienen claro que están relacionadas a la génesis de diversas patologías autoinmunes, pudiendo ocultar la verdadera asociación o posible asociación entre las prótesis de silicona y el desarrollo del síndrome de ASIA.	Se incluirán en el estudio como variables relacionadas con el desenlace factores que se conocen asociados al desarrollo de autoinmunidad, verificando ausencia o presencia de los mismos, así como la posible relación de temporalidad, de esta manera se podrán controlar esta variable en el análisis de los datos, describiendo sin corresponden a fenómenos de confusión o interacción.
------------------	--	---

Fuente: Propia

4.7.1 DETALLE DE SEGOS DE SELECCIÓN

Los sesgos se plantean reducir mediante el desarrollo de un cuestionario detallado acorde a la literatura vigente.

Para reducir el sesgo de selección se realizará una clasificación amplia de historias clínicas a revisar con el objetivo de reducir el sesgo.

4.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y DE ANÁLISIS

En el procesamiento de las variables cuantitativas, se realizó inicialmente estadística descriptiva, reportando medidas de tendencia central y de dispersión, según la distribución de las mismas, reportando promedios y desviación estándar, para el caso de variables cuya distribución fue normal; a su vez se describieron como medianas e intervalos de confianza, en los casos en que la distribución de la variable fue no normal.

Para el caso de las variables cualitativas, estas se exploraron inicialmente a través de estadística descriptiva, mediante frecuencias absolutas y relativas, así como rango intercuartílicos, se realizaron graficas de barras y tortas para este tipo de variables.

Posteriormente se procedió a la realización de estadística inferencial, realizando

análisis bivariados. Para el caso de análisis de variables y se empleó la estadística analítica con el objetivo de comparar prevalencia del evento de interés en los grupos identificados los cuales fueron analizados a través de tablas de contingencia hallando medidas de razón de prevalencia, razón de prevalencias u odds ratio de prevalencias. Para esto se tuvo en cuenta la prevalencia del evento de interés.

4.9 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados serán expuestos mediante tablas que reporten frecuencias absolutas y relativas (Tabla 5). Así como medidas de tendencia central y graficas que representen las tasas de los eventos de interés en el estudio

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS (DE ACUERDO CON EL ÁREA TEMÁTICA Y TIPO DE INVESTIGACIÓN)

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993, al cual reglamente la investigación en humanos y como está consignado en el artículo 11, párrafo A, se trata de una investigación sin riesgo donde se velará por la protección de datos, se recolectará la información requerida por medio de cuestionarios como herramienta de recolección de datos.

Los investigadores no cuentan con conflicto de intereses involucrados en el proyecto. Adicionalmente para las consideraciones éticas, cada individuo antes de entrar a ser parte de la base de datos creada, análisis y estatificación de estos, se es informado de manera clara, concisa, transparente de cuál es el objetivo del proyecto, riesgos, beneficios y se procede a firmar consentimiento informado. Adicionalmente se reitera es de carácter 100% voluntario y el retiro del mismo puede realizarse en el momento en que se desee.

El actual estudio respeta la normatividad internacional de la declaración de Helsinki y los cuatro principios bioéticos: autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

6. RESULTADOS:

La población total obtenida fue 57 pacientes, todos de género femenino, con antecedente de prótesis mamaria de silicona. De los 57 individuos inicialmente seleccionados, no se logró recolectar datos básicos en uno de los casos. Se obtuvo un promedio en la población de 46 años, la mayoría con nivel educativo profesional (64%). El 74% de individuos tenían estado civil casado, originarios principalmente de la ciudad de Bogotá (36.8%), seguido por Medellín y Cartagena (5.2%) correspondientemente. Se tomaron medidas antropométricas con un promedio de estatura de 1.64cm, peso 60 kg e IMC de 22.20 (normal). (Ver Tabla 5)

Entre los diagnósticos iniciales en la primera consulta, la enfermedad autoinmune no diferenciada fue el diagnóstico que presentó mayor número de pacientes 14.2%, seguido por síndrome seco y fibromialgia con 10.7% cada una. Solo 3 pacientes (5.3%) tuvieron diagnóstico inicial de ASIA (Figura 1). Se encontró una prevalencia de 12.5% para uso de biopolímeros en la población a estudio, entre los cuales se encuentran los dos casos donde se diagnosticó ASIA inicialmente. (Ver Tabla 5)

Tabla 5 Descripción de Frecuencias

Criterios	Shoenfield	Alijota
Edad promedio	47,15	48,39
Aseguradora		
Particular	6,4	7,32
Suramericana	4,3	7,32
Sanitas	31,9	26,83
Famisanar	2,1	2,44
Colsanitas	23,4	24,39
Compensar	6,4	4,88
Aliansalud	8,5	9,76
Coomeva	2,1	2,44
Cruz blanca	2,1	2,44
Salud total	4,3	0,00
Cafesalud	4,3	4,88
Nueva eps	0,0	2,44

Colmedica	2,1	2,44
Salud social	2,1	2,44
Lugar de nacimiento		
Bogotá	40,4	39,0
Tolima	10,6	7,3
Boyacá	8,5	9,8
Cartagena	6,4	4,9
Medellín	6,4	7,3
Cali	4,3	4,9
Cundinamarca	4,3	4,9
Otros	19,1	22,0
Estado civil		
Soltera	23,4	19,5
Casada	74,5	78,0
Unión libre	0,0	0,0
Separada	2,1	2,4
Viuda	0,0	0,0
Nivel educativo		
Pregrado (profesional)	57,4	61,0
Profesional especializado	6,4	7,3
Técnico	6,4	7,3
Bachiller	8,5	4,9
Factores de riesgo		
Consumo de café %	8,5	7,3
Sin información del consumo de café	53,2	51,2
Tabaquismo	34,0	26,8
Sin información de tabaquismo	8,5	12,2
Consumo de alcohol	14,9	14,6
Sin información del consumo de alcohol	21,3	22,0
Exposición a tintes	12,8	12,2
Sin información respecto a tintes	55,3	53,7
Recambio de la prótesis	31,9	36,6

Sin información del recambio de la prótesis	8,5	9,8
Más de 1 recambio de bioprotesis	4,3	4,9
Sin información de recambios	14,9	14,6
Uso de biopolímeros	14,9	14,6
Sin información de uso de biopolímeros	61,7	58,5
Antecedentes y paraclínicos		
Antecedentes cardiovasculares	10,6	7,3
Antecedentes respiratorios	12,8	14,6
Antecedentes endocrinos	23,4	24,4
Antecedentes neurológicos	6,4	7,3
Antecedentes gastrointestinales	6,4	7,3
Antecedentes infecciosos	6,4	7,3
Antecedentes autoinmunes	42,6	51,2
AR	20	19,0
Sjogren	15	14,3
Artritis psoriasica	15	14,3
Enfermedad no diferenciada	15	14,3
LES	10	9,5
Fibromialgia	10	4,8
Antecedentes familiar autoinmunes	14,9	14,6
Sin información de antecedente familiar	25,5	19,5
Anas positivos	25,5	31,7
Sin información	23,4	19,5
Enas positivos	6,4	7,3
Sin información	42,6	41,5
Anti dna positivo	4,3	4,9
Sin información	53,2	51,2
Complemento consumido	4,3	4,9
Sin información	78,7	75,6
Anti ccp positivo	10,6	12,2
Sin información	44,7	46,3

Factor reumatoideo	19,1	22,0
Sin información	40,4	39,0

Fuente: Resultados Propios



Figura 1 Diagnóstico Inicial
Fuente: Propia Resultados

Entre los diagnósticos de la última consulta encontramos diferentes cambios como fue la frecuencia de artritis reumatoide el cual duplico su número de pacientes para un total de 10 equivalente al (17.8%), siendo igual que el número de pacientes con diagnóstico de EAND que también presento aumento (Figura 2).

Una vez se reclasifico las pacientes mediante el uso de las escalas, mediante tablas de 2x2 y pruebas de chi² se verifico asociaciones entre las diferentes variables y aquellas pacientes clasificadas con diagnóstico de ASIA con alguna de las 2 escalas vs aquellas que no se diagnosticaron como ASIA por alguna de las 2 escalas como se muestra a continuación en la tabla 6:

Tabla 6 Análisis bivariado o analítico

Edad		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.653	0.481
Aseguradora		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.640	0.550
Consumo de café		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.043	0.020
Exposición a cigarrillo		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.627	0.147
Consumo de alcohol		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.771	0.816
Recambio de protesis		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.887	0.202
Más de 1 recambio		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.518	0.379
Estado civil		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.658	0.202

Exposición a tintes de cabello		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.529	0.349
Antecedente personal de autoinmunidad		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.005	0.184
Antecedente familiar de autoinmunidad		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	1.00	0.533
ANAs		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.505	0.206
ENAs		
ASIA vs no ASIA Valor P	Shoenfield	Alijota
	0.619	0.404

Fuente: Resultados propios

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de enfermedad personal autoinmune para criterios de Shoenfeld, la diferencia entre la exposición a consumo de café un valor de P menor de 0.05 para ambos grupos de criterios diagnósticos.

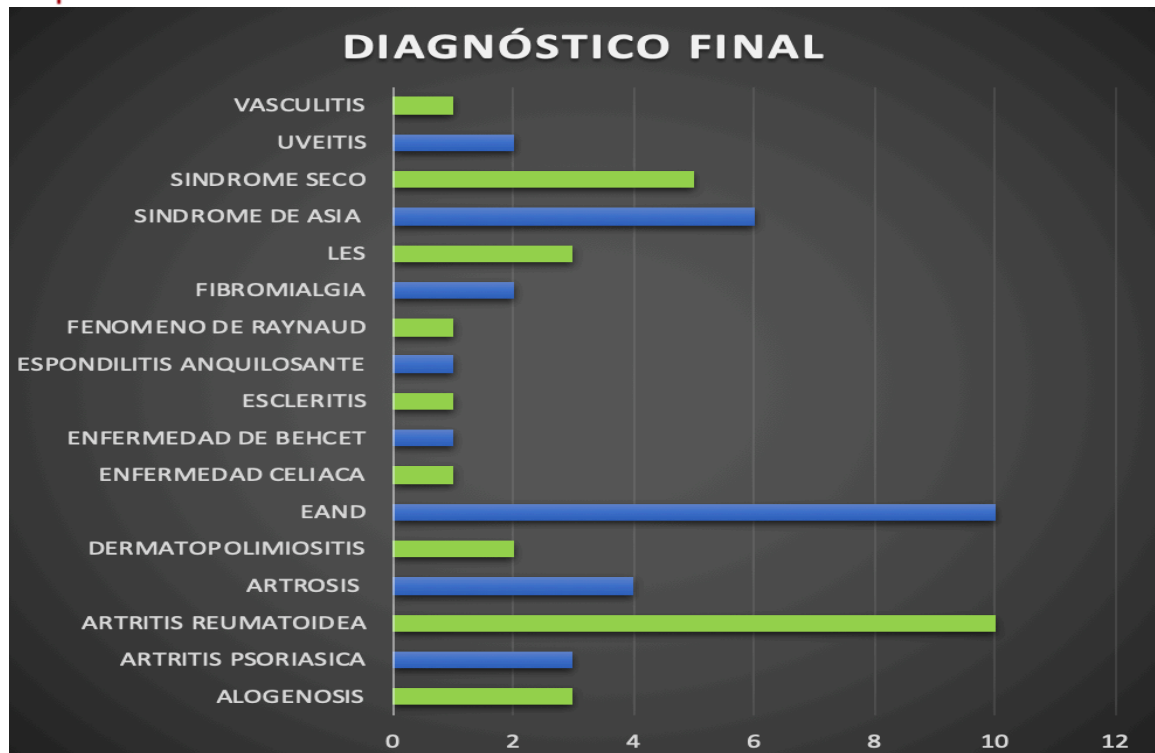


Figura 2 Diagnostico Final
Fuente: Resultados Propios

Al aplicar los criterios diagnósticos de Shoenfeld y Alijota a toda la población de estudio, se encontró una prevalencia analítica de 83.9% y 73.7% respectivamente (Figura 3 y 4). El 34% tenían antecedente de tabaquismo, el 31% (15/57) tuvieron recambio de prótesis de mamaria por diferentes situaciones, de las cuales 2 fueron sometidas a más de 1 recambio (4.3%), El 14.9% de la población total tenían antecedente de exposición a biopolímeros.

En el 83% de la población que presento ASIA por síndrome de Shoenfeld, se encontró antecedente de autoinmunidad en el 42.6%; entre las enfermedades que se presentaron con mayor frecuencia se encuentran: artritis reumatoide, seguido por síndrome de Sjögren y artritis psoriatica. El antecedente de autoinmunidad familiar se presentó en un 14.9% de los pacientes. Los síntomas de mayor manifestación fueron: artralgiás en 31/56 pacientes, 27 pacientes con síntomas secos, 20 con mialgiás y 17 con fatiga crónica o alteración del sueño.

Figura 3.

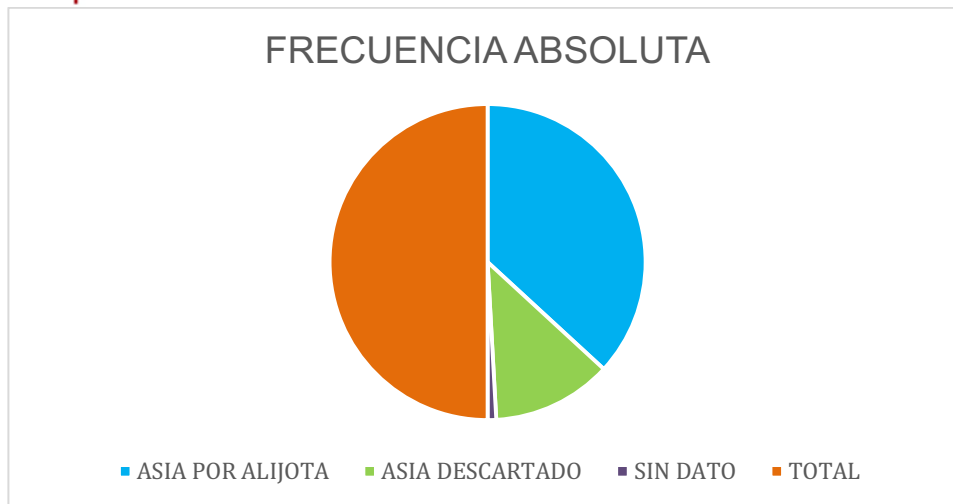


Figura 3 Frecuencia Absoluta por criterios de Alijota
Fuente: Resultados Propios

Figura 4.

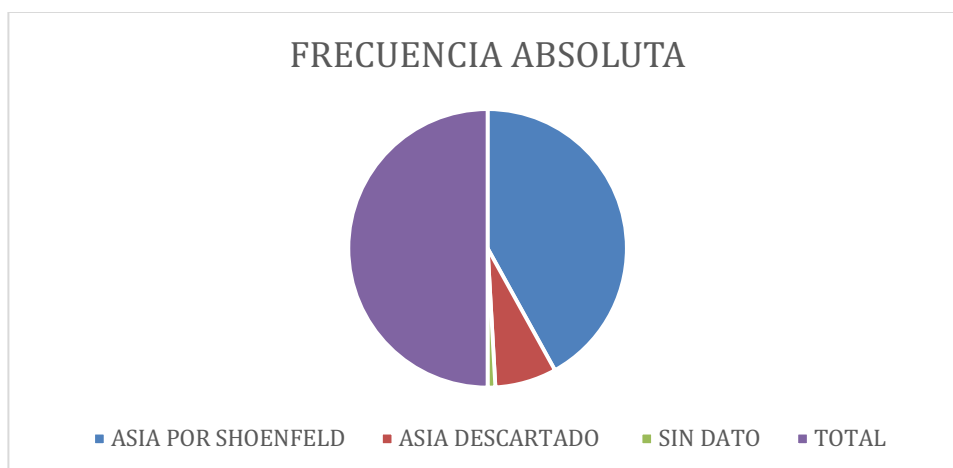


Figura 4 Frecuencia Absoluta por criterios de Shoenfeld
Fuente: Resultados Propios

Entre los paraclínicos almacenados entre la historia clínica se encontraron Anticuerpos Antinucleares (ANAS), ANTIDNA, C3, C4 (Complemento), Anticuerpo Anticitrulinas (ANTICCP), Factor reumatoideo (Figura 5). Entre los cuales se presento en mayor medida, con resultado positivo los ANAS, en el 25.5% de la

población, seguido por ANTICCP y RA TEST en el 10.6% y 19.1% respectivamente (Figura 5).

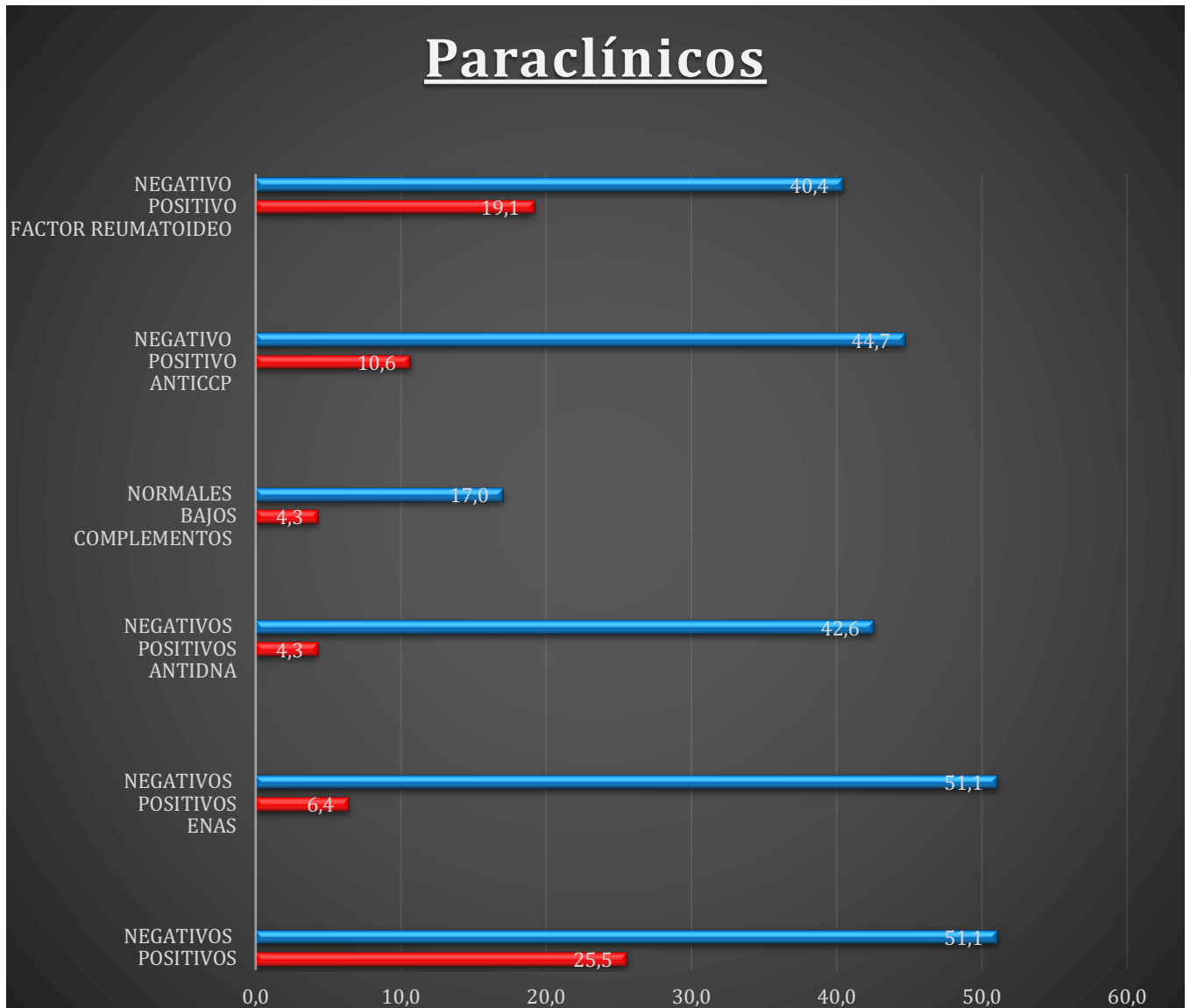


Figura 5 Reporte de Paraclínicos de los sujetos de estudio
Fuente: Resultados propios

7. PRESUPUESTO

Fecha de finalización	9/2/18					
Facultad responsable	escuela de medicina y ciencias de la salud					
Investigador responsable	Manuel Ajure					
Presupuesto realizado para	Seminarío de Tesis I					
Investigador	Función dentro del proyecto	Dedicación horas	Número de meses	Valor hora	VALOR TOTAL	Universidad
Manuel Ajure	Investigador principal	72 horas	7	9,375	4,725,000	100%
Adriana Rojas	Auxer de tesis	22 horas	7	25,000	3,850,000	100%
Rafael Darío Mantilla	Investigador asociado	11 horas	7	50,000	3,850,000	100%
IDEAL				TOTAL	12,425,000	
Rubro	Descripción	unidades		VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL	
Papelaría y fotocopias	consentimiento informado, copia de IC	120		100	12,000	14,841,000
Desplazamientos/salidas de campo	al centro de estudio	120		20,000	2,400,000	
Esfueros	para diligenciamiento de formularios	5		800	4,000	
IDEAL				20,800	2,416,000	

DISCUSIÓN

Lo que se conoce del síndrome de ASIA se ha visto enriquecido en los últimos años en la literatura médica, se ha descrito características individuales como factores de riesgos para el desarrollo del mismo en paciente expuestos a adyuvantes, entre estos factores se encuentran pacientes con antecedente de alergias y desórdenes atópicos, antecedente de autoinmunidad familiar o personal (Síndrome de Sjogren, Artritis reumatoide, Esclerodermia, Enfermedad de Hashimoto entre otras)(28). ASIA y la asociación a enfermedades autoinmunes y sistémicas con la PMS ha sido materia de discusión en los últimos 30 años, esta se comporta como un cuerpo extraño formado por material inorgánico(38). El uso de implantes de silicona puede estar asociado a síntomas como fatiga crónica, artralgias, mialgias y síntomas secos, lo cuales mejora de los mismos en el 60 a 80% posterior al retiro de este(33).

El riesgo relativo de desarrollar una enfermedad autoinmune es de 1.3 veces más en pacientes sometidos a procedimiento con PMS (39). En 2018 la FDA reporta tasas de incidencia estandarizada para síndrome de Sjögren 8.14, esclerodermia 3.1, artritis reumatoide 5.96, en pacientes con implantes de silicona(10). Encontramos que el 9% de nuestros pacientes tenían diagnóstico de síndrome seco, el 18% artritis reumatoide y ningún caso de esclerodermia. Los síntomas que más se indicaron en nuestra población fueron artralgias, seguidos por síntomas secos, mialgias y fatiga crónica; sin embargo, encontramos falta de datos en el 25.5% de los pacientes. El sesgo de memoria y falta de información en las historias clínicas fueron la mayor limitante del estudio, arrojando un análisis multivariado no estadísticamente significativo por falta de datos.

Entre las patologías que se han presentado con mayor relación al síndrome de ASIA, se ha visto la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, con alta incidencia de ANAS positivos(40). En nuestra población no se encontró enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, la artritis reumatoide y la enfermedad autoinmune no diferenciada fueron los diagnósticos más comunes. Entre los paraclínicos el más frecuente, con valores positivos, fue ANAS; sin embargo, más de la mitad de los individuos tenían valores negativos de los mismos.

El 15% de los pacientes que cumplían criterios para ASIA, tenían antecedente de alojenosis iatrogénica, la cual es una entidad que se caracteriza por usar diferentes tipos de sustancias entre esta silicona industrial, con el fin de generar relleno en una función inicialmente estética(41), estas sustancias dependiendo de su contenido, profundidad o localización pueden ser absorbibles y no absorbibles, generando diferentes manifestaciones que van desde reacciones locales hasta manifestaciones sistemáticas y reumáticas(42). Los síntomas son similares a los presentados en los criterios de Shoenfeld(32), entre ellos se encuentra fatiga, depresión, fiebre, erupciones cutáneas entre otros(34). Esto genera un reto clínico

de saber el origen causal de la enfermedad y el impacto inmunológico de cada una de estas.

Como fue mencionado previamente, uno de los principales problemas que encontramos fue el sesgo de memoria en cuanto a la marca y tipo de implante que tenían cada una de las pacientes. Esto puede llegar a jugar un rol importante puesto que existen diferentes asociaciones a entidades como lo es el linfoma Anaplásico de células gigantes, que están en relación principalmente a materiales texturizados(43). Adicionalmente marcas como las PIP se han visto asociadas con mayor filtración del material de silicona incluso viendo estas macroscópicamente intactas(44). Así mismo, presentaron una mayor tasa de ruptura, por la calidad de su textura, estas fueron descontinuadas del mercado a mediados del 2012(45). No se ha demostrado reacciones autoinmunes frente a estas(46).

ASIA se presenta como un tema controversial en la literatura, su primer criterio mayor es la exposición previa a un adyuvante, no solo asociado a materiales como implantes de silicona, sino vacunas como la del VPH, el tiempo de desarrollo de síntomas varía desde 2 a 23 años independiente a la exposición(47); sin embargo, al tener un periodo de tiempo tan amplio hace difícil atribuir la causalidad, adicionalmente prácticamente se debería incluir en este toda la comunidad, puesto a que han estado expuestos a vacunas, infecciones u otro tipo de adyuvante, adicionalmente a que los criterios son amplios y no precisos(48). Ante esto se decidió aplicar tanto los criterios de Shoenfeld como Alijotas, encontrando una prevalencia de 83.9% y 73.7% respectivamente, cumpliendo así, el objetivo principal del estudio. Una prevalencia de tal magnitud va de la mano a la inespecificidad de los criterios y más en población y más en pacientes reumáticos por eso es importante en futuro realizar estudios que se enfoquen en la casualidad con alto peso epidemiológico.

8. CONCLUSIONES

ASIA es una condición caracterizada por un comportamiento anómalo de anticuerpos en conjunto con síntomas inespecíficos como fatiga crónica, artralgias, mialgias, aunque se han descrito múltiples entidades que pueden comportarse como adyuvantes es un contexto clínico global multidisciplinario quien debe determinar la asociación y riesgo beneficio en los pacientes. Recomendamos tener cautela y estudio de anticuerpos principalmente ANAS y reactantes de fase aguda en pacientes con antecedente de alergias, atopias, enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares de las mismas. Seguimos encontrando los resultados y manifestaciones clínicas de la alógenosis iatrogénica, que debe ser considerada como parte de ASIA y su tratamiento debe ir de la mano de un reumatólogo y un cirujano plástico. En un futuro se deben plantear nuevas investigaciones con suficiente peso epidemiológico para realizar ajuste en los criterios diagnósticos y no subestimar la prevalencia de esta patología.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Demand for cosmetic surgery procedures around the world continues to skyrocket - USA, Brazil, Japan, Italy and Mexico ranked in the top five countries. 2017;6–7.
2. Andrea V, Gonz O. Literature review of the complications in breast augmentation surgery between the years 2000-2012. 2012;44–59.
3. Chao AH, Garza R, Povoski SP. A review of the use of silicone implants in breast surgery. Expert Review of Medical Devices. 2016.
4. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? Clin Rheumatol. 2015 Oct;34(10):1661–6.
5. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2014;134(1):12S-17S.
6. Englert H, Joyner E, McGill N, Chambers P, Horner D, Hunt C, et al. Women's health after plastic surgery. Intern Med J. 2001 Mar;31(2):77–89.
7. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):1–14.
8. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, et al.

Epidemiology and Risk Factors for Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) in Australia & New Zealand. 2016;94–5.

9. Vera-lastra O, Medina G, Cruz- MDP, Jara J. Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld ' s syndrome) - an update. *Lupus*. 2017;(1m):361–73.
10. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile II AC, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-Term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg*. 2018;XX(Xx):1–8.
11. Burge J. *Essentials of Plastic Surgery - Second Edition*. Edited by J. E. Janis. St. Louis, MO/Boca Raton, FL: QMP/CRC Press, 2014. 1336 pages. Paperback. ISBN: 978-1-57626-385-3. Price: \$AUD132.00. *ANZ J Surg* [Internet]. 2014 Dec;84(12):981–2.
12. Sam S, Frohman LA. Normal Physiology of Hypothalamic Pituitary Regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):1–22.
13. W. A Marshall JMT. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Inst Child Heal Univ London*. 1969;(44):291.
14. Alzate FJV. *Cirugia Plastica Para el medico general, estudiantes de la salud y otros profesionales*. primera ed. Biologicas C para investigaciones, editor. Medellin, Colombia; 2012. 466–67 p.
15. Neligan PC. *Plastic Surgery*. Third. C. J, editor. 2012. 1–12 p.
16. Nakajima H, Imanishi N AS. Arterial anatomy of the nipple-areola complex.

Plast Reconstr Surg. 1995;96; 1995. p. 843–845.

17. JW M. Arterial blood supply of the breast. Arch Surg. 1943;47.
18. Palmer JH, Ian Taylor G. The vascular territories of the anterior chest wall. Br J Plast Surg. 1986;39(3):287–99.
19. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Vol. 10, Clinical Anatomy. 1997. p. 283–8.
20. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Safety of Silicone Breast Implants [Internet]. Committee on the Safety of Silicone Breast Implants, Institute of Medicine. 2000. 560 p.
21. Baker JL, Kolin IS, Bartlett ES. Psychosexual dynamics of patients undergoing mammary augmentation. Plast Reconstr Surg. 1974;
22. Shipley RH, O'donnell JM, Bader KF. Personality characteristics of women seeking breast augmentation: Comparison to small-busted and average-busted controls. Plast Reconstr Surg. 1977;
23. Rees TD, Guy CL, Coburn RJ. The use of inflatable breast implants. Plast Reconstr Surg. 1973;
24. Ashley FL. A new type of breast prosthesis: Preliminary report. Plast Reconstr

Surg. 1970;

25. Hedén P. Cohesive gel breast implants. In: *Biomaterials in Plastic Surgery: Breast Implants*. 2012.
26. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* [Internet]. 2011;36(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>
27. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):150–6.
28. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1661–6.
29. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus*. 2017;26(7):675–81.
30. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1441–8.
31. Hennekens CH, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, Lamotte F, Manson JE, et

- al. Breast Implants and Connective-Tissue Diseases in Female Health Professionals. 2015;
32. Perricone C, Alessandri C, Valesini G. ['ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: even and odd]. Vol. 63, Reumatismo. Italy; 2011. p. 63–6.
 33. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):348–54.
 34. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: A new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012;
 35. J. A-R, E. E-V, N. G-A, V. G-G. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res [Internet]*. 2018;66(1):120–40.
 36. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015.
 37. Nunes Silva DE, Gründler C, Spengler MDGDMT, Horimoto AMC, Machado MA, Frazão IC, et al. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (Asia) after Silicone Breast Augmentation Surgery. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2017;5(9):1–3.

38. Van Zele D, Heymans O. Breast implants. A review. *Acta Chir Belg.* 2004 Apr;104(2):158–65.
39. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):120–8.
40. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018;
41. Coiffman F. Alopecia iatrogénica. Una nueva enfermedad. *Cir Plast Ibero-Latinoamericana.* 2008;34(1):1–8.
42. Castaño DA, Ricaurte AI, Castro JA, De Paz DA, Echeverry DA. Alopecia iatrogénica vs Alopecia Secundaria en Cali . A propósito de 12 casos. *Colomb Forense.* 2016;
43. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, Van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):713–20.
44. Bachour Y, Heinze Z, Van Selms G, Ritt M, Niessen F, Keizers P. Poly implant prothèse silicone breast explants: Chemical analysis of silicone gel and implant shell. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2019;

45. Costa Diana Santos; Barroso Maria, et al. PIP breast implant rupture — A retrospective study from Portugal. *Eur J Plast Surg.* 2015;
46. Amaya Felipe MM. El problema PIP, origen y consecuencias [Internet]. *Revista Colombiana de Cirugia plastica y estetica.* 2014. Available from: <http://www.ciplastica.com/sccp11-diciembre-2014>
47. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2017
48. Ameratunga R, Gillis D, Gold M, Linneberg A, Elwood JM. Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017

