

# Implantes de silicona, biopolímeros y autoinmunidad: hechos y controversias

## Silicone implants, biopolymers and autoimmunity: facts and controversies

Adriana ROJAS-VILLARRAGA\*

\*Especialista en Medicina Interna, Reumatología y Epidemiología

Profesor Titular Investigador del Instituto de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- FUCS, Bogotá, Colombia



Rojas-Villarraga A.

Para abordar la relación existente entre el uso de implantes de silicona o biopolímeros y el desarrollo de autoinmunidad, es primero necesario revisar el concepto denominado ecología autoinmune.<sup>(1)</sup> Esta designación hace referencia a las exposiciones que influyen en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y su desenlace. Dentro de estos agentes se encuentra una gran variedad, como el tabaquismo, el consumo de café y alcohol, el estado socioeconómico, los agentes químicos, las vacunas, las exposiciones incidentales, los agentes infecciosos y la microbiota, entre otros.

En este panorama, se ha denominado recientemente síndrome de ASIA a la autoinmunidad/autoinflamación inducida por adyuvantes. El síndrome de ASIA abarca varias condiciones y/o fenómenos autoinmunes que se inducen después de la exposición a sustancias con actividad adyuvante.<sup>(2)</sup> El espectro de la enfermedad es heterogéneo con respecto a la presentación clínica, así como a la gravedad de las manifestaciones clínicas. Encontramos varias sustancias con actividad adyuvante, como las vacunas y generalmente se puede producir a partir de una miríada de sustancias que incluyen, por ejemplo: aceites, sales minerales, lipopolisacáridos y peptidoglicanos, entre otras. Estos adyuvantes son moléculas inmunológicas que funcionan a través de la potenciación de las respuestas inmunitarias específicas de antígeno. Es así como la etiopatogenia del síndrome de ASIA implica una interacción multifactorial entre los factores ambientales y la predisposición genética y la activación secundaria de los brazos adaptativo e innato del sistema inmunitario a través de varios mecanismos.

Este síndrome ha sido definido por el Dr. Yehuda Shoenfeld, precisando unos criterios (mayores y menores) para determinar su presencia o ausencia, los cuales han sido revisados, modificados o aplicados por otros investigadores en el área.

### Biopolímeros y síndrome de ASIA

Es bien conocido que, aunque el relleno de ácido hialurónico es la única sustancia aprobada por la FDA de EE.UU. (*Food and Drug Administration*), el uso de sustancias análogas de rellenos no autorizados por la FDA se ha popularizado en todo el mundo y produce un impacto en la salud de aquellos en los que se utilizan. En general, los materiales empleados incluyen sustancias como aceites industriales, silicona, metacrilato, colágeno, parafina, etc. El uso de estas sustancias, a corto o largo plazo, provoca diversas manifestaciones y complicaciones para quien las recibe. Algunos autores piensan que estos problemas han llegado a proporciones epidémicas, especialmente en América Latina.<sup>(3)</sup>

Recientemente he tenido la oportunidad de trabajar en el área de alojenosis iatrogénica y autoinmunidad invitada por un grupo de cirujanos plásticos expertos,<sup>(3)</sup> de tal forma que entre ellos y Reumatología logramos avanzar en su conocimiento, comprensión e impacto. El término alojenosis iatrogénica fue acuñado por el Dr Felipe Coiffman así:<sup>(4)</sup> “Alojenosis” porque es producida por sustancias alógenas, es decir, extrañas al organismo; “Iatrogénica” porque la producen los médicos o las personas que las han inyectado. Se han utilizado diferentes términos para describir esta enfermedad, por ejemplo, “reacciones a agentes modeladores extraños”, “enfermedad alogénica”, “enfermedad por modelantes” o “por biopolímeros”, etc.

Los efectos deletéreos *in vitro* a la exposición a biopolímeros han sido demostrados por el consecuente efecto sobre la proliferación celular, viabilidad celular, efecto citotóxico, respuesta inflamatoria y expresión de citoquinas inflamatorias en células expuestas. Si bien hay que destacar que los biopolímeros se emplean recientemente en áreas médicas además de en aplicaciones cosméticas, como identificación de imágenes de cáncer y películas

biopoliméricas como vehículos de entrega para la liberación controlada de medicamentos para tratar enfermedades crónicas, nanocompuestos poliméricos naturales y sintéticos en regeneración de tejido óseo, etc.<sup>(3)</sup>

Desde el punto de vista estético, son varios los reportes de casos y las series de casos que muestran la sucesión de hechos clínicos después de la aplicación de biopolímeros, que van desde las complicaciones locales (úlceras, livedo reticularis, nódulos, migración de material extraño, etc), llegando a complicaciones sistémicas como poliartralgias, mialgias, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño y confirmación del síndrome de ASIA o de una enfermedad autoinmune definida. En la experiencia del grupo multidisciplinar en mención, describimos 13 pacientes que tras la aplicación de novo de biopolímeros (todas sustancias prohibidas), todos desarrollaron síndrome de ASIA una vez verificados sus criterios clasificatorios. En estos casos, primero se identificó la aloagenosis iatrogénica, por lo cual hemos propuesto que esta probablemente pueda ser un paso previo al desarrollo del síndrome de ASIA. De manera llamativa, más del 50% de los pacientes en la serie tenían autoinmunidad familiar y habían tenido procedimientos estéticos adicionales, así como algunos de ellos habían estado expuestos a otros tóxicos.<sup>(3)</sup> Todo esto destaca la complejidad de la ecología autoinmune.

En general, se recomienda evitar el uso de sustancias prohibidas y llevar a cabo un abordaje similar al que se plantea más adelante para las prótesis de silicona, en el caso de utilizar sustancias del tipo biopolímeros aprobadas por los entes regulatorios.

### Prótesis de silicona y síndrome de ASIA

Cuando abordamos esta temática, es más compleja que la de biopolímeros, pues se trata de dispositivos médicos autorizados y de una gran controversia generada alrededor de su relación o no con la autoinmunidad. Es así que en el pasado congreso CORA 2021 (*Controversies in Rheumatology*) se presentaron dos expertos en el área, uno a favor (Dr. Prof. Yehuda Shoenfeld) y uno en contra (Dr. Prof. Franco Basseto) de la asociación entre exposición a prótesis de silicona y autoinmunidad.

Desde el punto de vista fisiopatológico, Watad y Shoenfeld y col.,<sup>(5)</sup> resaltan que la silicona se podría considerar como un adyuvante no propio, que en estudios *in vitro* ha demostrado inducir desregulación de la inmunidad, activación policlonal, inestabilidad genética, generación de autoanticuerpos y alteración de las vías de inmunidad innata, incluso llegando a la activación monoclonal y el linfoma, así como al desarrollo del síndrome de ASIA. Sin embargo, y a pesar de los estudios de ciencia básica *in vitro* o en modelos animales, los estudios epidemiológicos

en pacientes con prótesis mamarias de silicona han demostrado una gran variabilidad de resultados<sup>(6-8)</sup> que van desde la seguridad frente a autoinmunidad demostrada a través de metaanálisis, así como el riesgo de autoinmunidad a través de cohortes de seguimiento histórico y otros metaanálisis. En general, queda mucha incertidumbre con respecto a la asociación entre los implantes mamarios y el riesgo de enfermedades reumáticas incidentales, siendo varios los estudios a favor o en contra de la asociación entre prótesis de silicona y autoinmunidad.

Esta diversidad de resultados de la literatura viene dada por diversos sesgos epidemiológicos de los estudios disponibles que dificultan su comparación, entre problemas en la adquisición de los datos, equipo que adquiere los datos (manufacturador frente a autorreporte), confirmación por el cirujano o grupo médico, confirmación objetiva de la enfermedad autoinmune, tipo de prótesis (textura, superficie), indicación (aumento estético frente a cirugía reconstructiva frente a revisión de la prótesis). En medio de ese maremágnum de controversias nos encontramos los clínicos, quienes abordamos las pacientes con deseo de colocarse una prótesis mamaria de este tipo. Para la resolución de dichos sesgos podemos ser parte proactiva en nuestro diario quehacer, idealmente generando registros objetivos con desenlaces medidos adecuadamente, así como con una lectura crítica de las investigaciones que van emergiendo. De otro lado, algunos grupos han propuesto algoritmos,<sup>(9)</sup> que no están exentos de discusión, para el abordaje del riesgo de las pacientes con exposición a prótesis de silicona y autoinmunidad.

En lo particular, y en concordancia con dichos algoritmos, se propone un abordaje multidisciplinar, idealmente personalizado y centrado en el paciente, en donde se valoren unos riesgos familiares (presencia de al menos una enfermedad autoinmune bien definida en familiares de primer grado, denominado autoinmunidad familiar), junto con un análisis de autoanticuerpos básicos para determinar la autoinmunidad latente (presencia de autoanticuerpos en ausencia de manifestaciones clínicas). De tal modo que, en cualquiera de los dos casos, autoinmunidad familiar (que refleja la predisposición genética) y autoinmunidad latente (autoanticuerpos positivos) o incluso autoinmunidad presente manifiesta (por ejemplo, paciente con artritis reumatoide que desea colocación de prótesis mamarias), se trabaje de manera multidisciplinar para determinación específica del fenotipo, los riesgos y la toma de decisiones conjuntas de manera acompañada.

No quisiera terminar este editorial sin resaltar que tenemos una gran responsabilidad con la información que le brindamos a nuestros pacientes, así como a los medios de divulgación social en todo a lo referente a estos temas.

Del mismo modo tenemos un papel que debe ser proactivo en la búsqueda de aquellos factores de la ecología autoinmune indagando a qué otros agentes están expuestos nuestros pacientes, para valorar así la posible sumatoria de factores exposicionales. Adicionalmente, tenemos el compromiso del buen desarrollo de una historia clínica, indagando factores propios y familiares, así como del trabajo inter y transdisciplinar del día a día y a su vez, enfocado en la investigación, para aportar soluciones a las discrepancias en esta temática que se encuentran en la literatura.

sarojas@fucsalud.edu.co

## Bibliografía

1. **Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A.** The autoimmune ecology [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2016 [cited 2020 Jul 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27199979/>
2. **Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y.** The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69.
3. **Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas-Villarraga A.** ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. *Toxicol Reports*. 2021;8: 303-304.
4. **Coiffman F.** A new disease : Iatrogenic allogenosis. *Cir plast Iberolatinoam*. [Internet]. 2008;34:1-10.
5. **Watad A, Bragazzi NL, Amital H, Shoenfeld Y.** Hyperstimulation of adaptive immunity as the common pathway for silicone breast implants, autoimmunity; and lymphoma of the breast. *Israel Medical Association Journal*. 2019, 21: 517-519.
6. **Ashar BS.** Assessing the Risks of Breast Implants and FDA's Vision for the National Breast Implant Registry. *Ann Surg*. 2019;269(1):37-38.
7. **Janowsky E, Kupper L, Hulka B.** Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000;342(11):781-790.
8. **Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Tervaert JWC, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al.** Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: A real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1846-1854.
9. **Khoobehi K.** Invited Discussion on: Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm—Review. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020;44(5):1438-1439.

