

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de Asia: revisión sistemática de literatura

[Asia Syndrome: Systematic literature review]

Yuly Andrea Márquez Castañeda¹, Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda¹, Diana Valentina Márquez²

1) Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá Colombia;

2) Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia.

Resumen

Ha habido muchos casos de aparición de autoanticuerpos y síntomas de enfermedad después de la exposición a adyuvantes, no solo después del aumento de senos con implantes de silicona, sino también como un efecto secundario muy raro de la vacunación, como el síndrome de la guerra del Golfo o el síndrome de miofascitis macrofágica. Las enfermedades cuyos síntomas se desarrollaron después de dicha exposición adyuvante se denominan síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). El grupo de adyuvantes incluye no solo implantes de silicona, sílice, escualeno y aluminio, sino también componentes de tinta utilizados para hacer tatuajes. Analizando los informes disponibles sobre la influencia de los adyuvantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, se concluye que, además de la exposición prolongada a la silicona, también es necesaria la coexistencia de otros factores, como genéticos o ambientales. Los análisis claramente no confirman un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune después del aumento de senos con implantes de silicona o tatuajes, pero parece que entre estas pacientes hay un grupo que está más predispuesto a desarrollar síntomas de la enfermedad. En la población general, los beneficios de la vacunación son obvios, y el riesgo de eventos adversos graves después de la inmunización es incomparablemente menor que el riesgo de desarrollar una enfermedad específica y sus complicaciones, también para pacientes con enfermedades autoinmunes

Autor corresponsal

Yuly Andrea Márquez Castañeda
est.yuly.marquez@unimilitar.edu.co

Palabras claves

implantes mamarios, Síndrome de Asia, síntomas asociados.

Key words

breast implants, Asia Syndrome, associated symptoms.

Fecha de Recibido

22 de octubre de 2023

Fecha de Aceptación

2 de octubre de 2023

Fecha de Publicado

30 de diciembre de 2023

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Uso de datos

Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor corresponsal.

Reproducción

Artículo de acceso gratuito para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

diagnosticadas. Debido a la heterogeneidad de los datos en estudios previos y las dificultades para diagnosticar ASIA, parece necesario realizar más análisis de la influencia de los adyuvantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes y refinar los criterios de diagnóstico de ASIA, que ahora permiten un diagnóstico demasiado fácil de esta enfermedad.

ABSTRACT

There have been many cases of occurrence of autoantibodies and disease symptoms after adjuvant exposure, not only after breast augmentation with silicone implants, but also as a very rare side effect of vaccination, such as Gulf War syndrome or macrophagic myofasciitis syndrome. Diseases whose symptoms developed after such adjuvant exposure are called adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA). The adjuvant group includes not only silicone, silica, squalene and aluminum implants, but also ink components used to make tattoos. Analyzing the available reports on the influence of adjuvants on the de-

velopment of autoimmune diseases, it is concluded that, in addition to prolonged exposure to silicone, the coexistence of other factors, such as genetic or environmental, is also necessary. The analyses clearly do not confirm an increased risk of developing an autoimmune disease after breast augmentation with silicone implants or tattoos, but it seems that among these patients there is a group that is more predestined to develop symptoms of the disease. In the general population, the benefits of vaccination are obvious, and the risk of serious adverse events after immunization is incomparably lower than the risk of developing a specific disease and its complications, also for patients with diagnosed autoimmune diseases. Due to the heterogeneity of data in previous studies and the difficulties in diagnosing ASIA, further analysis of the influence of adjuvants on the development of autoimmune diseases and refinement of the diagnostic criteria for ASIA, which now allow too easy diagnosis of this disease, seems necessary.

INTRODUCCION

La seguridad de los implantes mamarios que contienen silicona ha sido cuestionada desde su introducción [1], aunque los componentes principales de los implantes han cambiado durante los últimos cincuenta años.

Las complicaciones locales bien conocidas de los implantes rellenos de silicona son la contractura capsular, la reacción alérgica y las enfermedades autoinmunes [2-5]. Además, existe evidencia de una mayor incidencia de una forma rara de linfoma no Hodgkin, es decir, el linfoma anaplásico de células T grandes [6,7]. Además, recientemente se describe una mayor incidencia de un sistema inmunitario humoral deficiente en pacientes expuestas a implantes mamarios rellenos de silicona [8]. Curiosamente, en la actualidad sigue siendo controvertido si los implantes mamarios rellenos de silicona aumentan el riesgo de autoinmunidad [7,9].

Casi cinco décadas después de la primera descripción de un síndrome llamado enfermedad mamaria adyuvante [10], se reconoció que los pacientes desarrollan una enfermedad específica que no puede clasificarse como una enfermedad clásica del tejido conectivo (CTD) y se propuso etiquetarlos como pacientes que sufren de 'síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes' (ASIA) debido al 'Síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona' (SIIS). Si ASIA debido a SIIS es en realidad la misma enfermedad que la enfermedad mamaria adyuvante descrita anteriormente, aún es incierto [11].

Planteamiento del problema

El término síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) se acuñó por primera vez en 2011 por Shoenfeld y Agmon-Levin con el objetivo de codificar un número creciente de trastornos caracterizados por una desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo después de la exposición a adyuvantes [12].

El término adyuvante denota varias sustancias que impulsan la activación del receptor de reconocimiento de patrones (PRR) del sistema inmunitario innato [13]. Muchas sustancias más allá de los adyuvantes de las vacunas, como la parafina líquida, el gel de silicona, las acrilamidas, el ácido hialurónico y los compuestos de metacrilato, tienen propiedades adyuvantes [14].

Las enfermedades autoinmunes son condiciones que resultan de una interacción compleja entre antecedentes genéticos y desencadenantes ambientales como infecciones, disbiosis, fármacos o adyuvantes [15,16]. La inflamación autodirigida con pérdida de tolerancia, con disfunción de las células dendríticas, células B y T con la inducción de reacciones inmunitarias contra los autoantígenos es relativamente rara.

Es de destacar que la gran mayoría de las personas que están expuestas a diferentes subtipos de adyuvantes no desarrollan fenómenos autoinmunes. Ahora se reconoce que la inflamación contra uno mismo puede no ser de naturaleza autoinmune, sino más bien una respuesta inmunitaria innata o lo que se denomina una respuesta autoinflamatoria [17].

La seguridad de los implantes mamarios que contie-

nen silicona ha sido cuestionada desde su introducción, aunque los componentes principales de los implantes han cambiado durante los últimos cincuenta años. Las complicaciones locales bien conocidas de los implantes rellenos de silicona son la contractura capsular, la reacción alérgica y las enfermedades autoinmunes [4]. Además, existe evidencia de una mayor incidencia de una forma rara de linfoma no Hodgkin, es decir, el linfoma anaplásico de células T grandes [6,13]. Además, recientemente se describe una mayor incidencia de un sistema inmunitario humoral deficiente en pacientes expuestas a implantes mamarios rellenos de silicona [7]. Curiosamente, en la actualidad sigue siendo controvertido si los implantes mamarios rellenos de silicona aumentan el riesgo de autoinmunidad.

Casi cinco décadas después de la primera descripción de un síndrome llamado "enfermedad mamaria adyuvante" [6,8], reconoció que los pacientes desarrollan una enfermedad que no se puede clasificar como una enfermedad clásica del tejido conectivo (CTD) y se propuso etiquetar a estos pacientes como que sufren de 'síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes' (ASIA) debido al 'Síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona' (SIIS) [18]. A partir de estas premisas se plantea la siguiente pregunta de investigación .

¿Cómo ha sido la evolución en el estudio del síndrome de Asia tras implantes de silicona?

Para dar respuesta a este planteamiento se llevará a cabo una revisión sistemática de los artículos publicados sobre el síndrome de Asia tras los implantes de silicona.

METODOLOGIA

Tipo de estudio

La presente investigación se ajusta los principios de una revisión exploratoria (scoping review), que permite adelantar una síntesis organizada y sistemática de toda la evidencia disponible sobre un área deter-

minada, en este caso en particular sobre el Síndrome de Asia, debido a que se trata de una patología recientemente descrita, enfocándose en los criterios para su diagnóstico [19].

Las revisiones sistemáticas se caracterizan por contar con aspectos como detalle, riesgo de sesgo y exhaustividad y responder a preguntas de investigación muy concretas sobre temas que han sido ampliamente investigados. De tal manera que se produzca una síntesis del conocimiento alrededor del mismo. A continuación, se presentarán los métodos de la revisión de acuerdo a las Guías de reporte preferido de revisiones sistemáticas (PRISMA) y su extensión para revisiones exploratorias o scoping review [20].

Criterios de elegibilidad

Los criterios tanto de inclusión como de exclusión se muestran en la Tabla 1, a continuación, se establecen los motivos que determinaron la escogencia de estos criterios dentro del presente estudio.

Fuentes de información

Las fuentes de información son bases de datos de publicaciones científicas o reportes de organizaciones del nivel nacional e internacional en salud. Se seleccionaron Pubmed, Bireme y Web of Science.

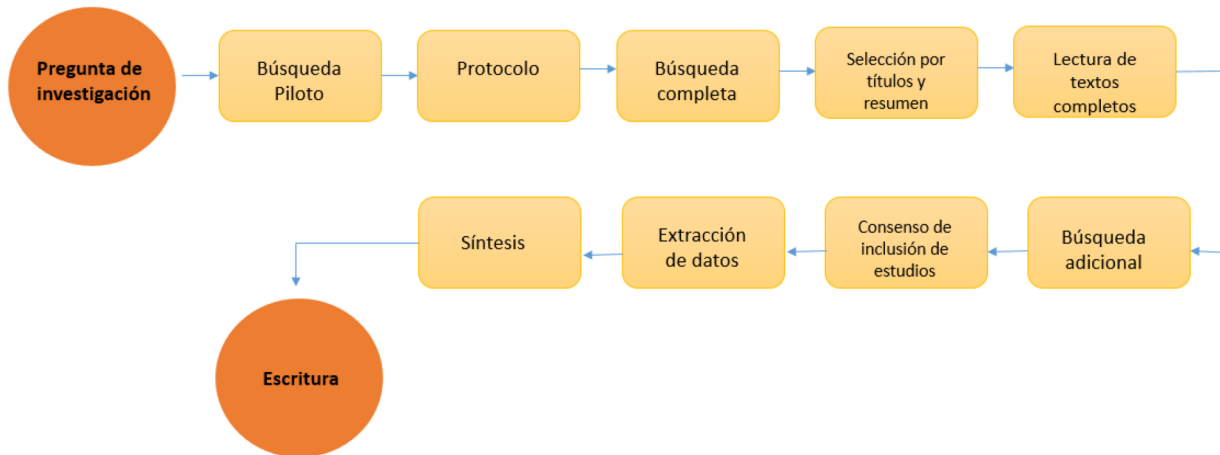
Estrategia de búsqueda

En la siguiente Tabla se muestran los diversos términos de búsqueda utilizados para llevar a cabo el proceso de búsqueda en las diversas bases de datos escogidas para tal fin.

Proceso de selección

En la búsqueda de literatura gris se incluyeron todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades, asociaciones que hacen alguna referencia al Síndrome de Asia. Según guía PRISMA el proceso de selección debe responder a una serie de pasos claramente estructurados, como se puede evidenciar en la figura 1.

Figura 1. Proceso de selección



Fuente: construcción propia (21).

Tabla 1. Criterios de elegibilidad

Aspecto	Criterios de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño del estudio	Observacionales Evaluación de impacto en salud Estudios de caso	• Experimentos científicos no relacionados, estudios teóricos • Revisiones sistemáticas • Artículos de reflexión sin componente metodológico ni analítico claro
Efecto en la Salud	Síndrome de Asia y enfermedades relacionadas con el Síndrome de Asia	Enfermedades diferentes al Síndrome de Asia
Período	2012 a 2022	No aplica
Tipo de publicación	Investigación original	• Blogs • Cartas al editor • Editoriales • Debate o secciones de opinión • Protocolos • Comentarios • Documentos no oficiales • Noticias e información de revistas no indexadas • Documentos técnicos de reportes de evaluación de programas o estrategias relacionadas en APS y pandemia, gubernamentales, ministerios, o autoridad sanitaria a nivel nacional • Resúmenes de congreso, seminarios, conferencias.
País de interés	Todos	No aplica
Idiomas	Inglés	

Fuente: Nota, construcción propia a partir de los criterios PRISMA.

Extracción de información

El primer formato para extraer la información tiene como objetivo determinar los aspectos más generales de los artículos en scoping review, y su caracterización de acuerdo a los siguientes descriptores:

Criterios principales

Los criterios de emparejamiento entre las dos cohortes son los criterios de Shoenfeld para el diagnóstico de ASIA (Tabla 1). Las pacientes que desarrollaron quejas después de recibir implantes mamarios de silicona fueron referidas y evaluadas por JWCT a partir de un análisis prospectivo ('cohorte de Maastricht').

Se realizó un diagnóstico de ASIA cuando se cumplieron los criterios de Shoenfeld para este síndrome [14]. Se evaluaron explícitos cuatro criterios mayores y cuatro menores; se consideró que el paciente tenía ASIA cuando estaban presentes dos criterios mayores o uno mayor y dos menores como se describen a continuación:

- Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona, adyuvante) antes de las manifestaciones clínicas
- La aparición de manifestaciones clínicas típicas:
 - Mialgia, miositis o debilidad muscular
 - Artralgia y/o artritis
- Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del

sueño

- Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas a desmielinización)
- Deterioro cognitivo, pérdida de memoria
- Pirexia, boca seca
- La eliminación del agente incitador induce una mejoría
- Biopsia típica de los órganos afectados

Criterios menores

- La aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso
- Otras manifestaciones clínicas (es decir, síndrome del intestino irritable)
- HLA específico (es decir, HLA DRB1, HLA DQB1)
- Desarrollo de una enfermedad autoinmune (es decir, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica)
- Síndrome autoinmune/inflamatorio ASIA inducido por adyuvantes.

RESULTADOS

Los resultados se presentan de acuerdo con la guía de reporte PRISMA para revisiones exploratorias [20], primero se describen las fuentes según estos se seleccionaron las fuentes, la calidad de sus estudios, las características generales de los estudios incluidos, y la síntesis narrativa temática de alcance exploratorio de los hallazgos encontrados.

En la búsqueda inicial se identificaron un total de 4,553 estudios que fueron el resultado de la búsqueda en las 3 bases de datos definidas en la metodología: BVS, PubMed y WOS.

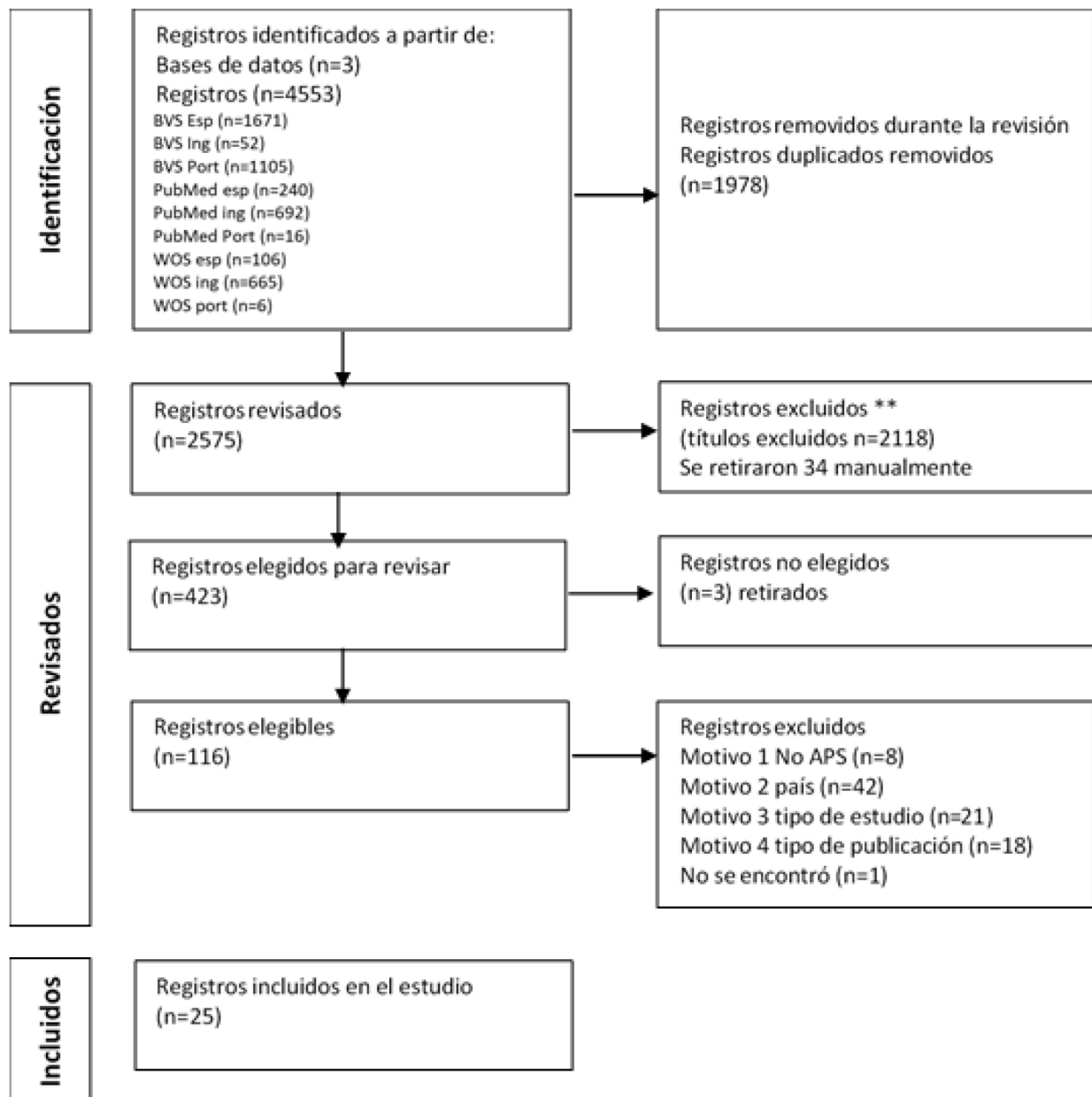
En la BVS se encontraron 2828, en PubMed se hallaron un total de 948 artículos y en WOS, se identificaron 777. De estos se eliminaron 1978 registros por duplicidad.

Durante la etapa de tamizaje, se revisaron 2,575 artículos, y con base en la lectura del resumen se excluyeron 2,118 estudios y durante esta etapa se detectaron 34 registros duplicados adicionales, que también fueron retirados.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda

Término	Termino español	Termino inglés
Síndrome de Asia	•Síndrome de Asia	• Adjuvant-Induced Autoimmune Inflammatory Syndrome (ASIA)
	•Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)	
Mastalgia	• Mastodinia	• Mastodinia
	• Mastalgia	• Mastalgia
	• MeSH	

Fuente: Elaboración propia

Figura 2. Identificación de estudios

Fuente: construcción propia

Luego de las anteriores etapas quedaron 116, de estos se descartaron 91 con base en los criterios de elegibilidad.

Finalmente 25 artículos fueron incluidos al cumplir con los criterios de elegibilidad establecidos en la metodología para formar parte del estudio exploratorio.

Dentro de esta revisión y con base en el proceso descrito en el párrafo anterior, se incluyeron un total de 25 artículos de investigación, la información obtenida se organizó y agrupó en 5 Tablas que agrupa las características descritas con anterioridad. El objetivo de este estudio fue explorar la evolución de la investigación alrededor del Síndrome de Asia

debido a SIIS. Los resultados de este estudio muestran que los hallazgos clínicos en pacientes con implantes mamarios de silicona en la cohorte actual de Maastricht y la cohorte histórica de Baylor College son más o menos idénticos, de acuerdo a los autores se presenta en la Tabla 3.

Las manifestaciones clínicas típicas (criterio mayor 2 del síndrome ASIA, Tabla 1) están claramente presentes en ambas cohortes. En la cohorte de Maastricht, casi todos los pacientes presentaron fatiga, en combinación con artralgia y/o mialgia. Estos síntomas casi siempre iban acompañados de fiebre, deterioro cognitivo y/o molestias secas (Tabla 3).

Existen, sin embargo, diferencias entre ambas cohortes. La mialgia se observó con menos frecuencia en la cohorte de Maastricht en comparación con la cohorte de Baylor College, mientras que la artralgia/artritis se observó con mayor frecuencia en la

cohorte de Maastricht. La diferencia podría deberse al hecho de que la artralgia y la mialgia son difíciles de distinguir. Ambos síntomas tienen un origen musculoesquelético; por lo tanto, a veces es difícil establecer el verdadero origen del dolor. Otra explicación fue proporcionada por Araujo-Santiago et al [17], quien proporciona un estudio neurológico más completo, mientras que en el artículo de Gouveia et al [1]. se realizó un estudio reumatológico más completo. Marinchev, et al [2]. describieron la realización de resonancias magnéticas, biopsias musculares, electromiogramas y mediciones específicas de autoanticuerpos (anti-GM1) para detectar enfermedades neurológicas. Estos factores posiblemente explican por qué mialgia/miositis/debilidad muscular y manifestaciones neurológicas obtuvieron una puntuación más alta en la cohorte de Baylor College.

En otro estudio, en 156 mujeres con enfermedad mamaria adyuvante realizado en la Universidad de

Tabla 3. Descripción de síntomas.

Síntoma	Autores
Mialgia, miositis o debilidad muscular	André (25), Araujo-Santiago (6), Bacellar (36), Blank (22), Bolaños-Aguilar (17), Cohen (16), Domínguez Carrillo (2), Edelman (37), Israeli (38), Maslinska (39), Pachón-Suárez (40), Paipilla (8), Spitz (28), Valente (10), Vera (31)
Artralgia y/o artritis	Agosthino (4), Ameratunga (21), Araujo-Santiago (6), Bacellar (36), Bolaños-Aguilar (17), Edelman (37), Israeli (38), Pachón-Suárez (40), Paipilla (8), Poceviski (18), Tanev (15), Toubi (5), Vera (31)
Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas a desmielinización)	Agosthino (4), Ameratunga (21), André (25), Bolaños-Aguilar (17), Cohen (16), Edelman (37), Pachón-Suárez (40), Paipilla (8), Poceviski (18), Spitz (28), Valente (10), Vera (31)
Deterioro cognitivo, pérdida de memoria	Agosthino (4), André (25), Araujo-Santiago (6), Bacellar (36), Edelman (37), Israelei (38), Paipilla (8), Spitz (28), Toubi (5), Valente (10), Varela (9), Vera (31)
Fiebre	Araujo-Santiago (6), Bacellar (36), Blank (22), Borba (3), Domínguez-Carrillo (2), Edelman (37), Fenoglio (30), Israeli (38), Maslinska (39), Pachón (24), Tanev (15), Toubi (5), Valente (10), Varela (9).
Ojos secos y/o boca seca (sica)	Agosthino (4), André (25), Armentero (11), Bacellar (36), Cohen (16), Domínguez Carrillo (2), Edelman (37), Israeli (38), Paipilla (8), Spit (28), Valente (10)

Fuente: construcción propia

Missouri-Columbia en 1993, se encontró un ANA positivo en el 22% de las pacientes y un IgM-RF positivo en el 9% de las pacientes [5]. Estos resultados se asemejan más a los resultados de las pruebas de autoanticuerpos en la cohorte de Maastricht, lo que sugiere que la antigenicidad de los implantes mamarios no cambió durante los últimos 30 años. Finalmente, en la cohorte de Maastricht, se evaluó el curso de la enfermedad después de la explantación del implante mamario de silicona. La mejoría de las quejas ocurrió en el 50% de los pacientes. En otro estudio, realizado por Pachón et al. en 2021, se informó un resultado similar: el 58% de sus pacientes tenían menos síntomas después de la explantación, mientras que el 74% de los pacientes declararon que se sentían mejor y que su calidad de vida había mejorado [22].

Descripción y síntesis de los resultados

En la Tabla 3 se proporciona un resumen de las manifestaciones clínicas identificadas en las cohortes. Las manifestaciones clínicas del criterio principal 2 del síndrome de Asia se utilizan como guía (ver Tabla 1); otros síntomas se resumen bajo el título "otros". Después de comparar la cohorte de Maastricht y la cohorte de Baylor College con los otros estudios identificados, se concluye que existe una gran similitud en las manifestaciones clínicas en todos los estudios. Especialmente, las 7 manifestaciones clínicas típicas del síndrome de Asia (criterio mayor 2) están presentes en todas las cohortes identificadas. Sin embargo, cabe señalar que con frecuencia se presentan varios otros síntomas, como el fenómeno de Raynaud, dolor de cabeza, alopecia o caída del cabello, anomalías cutáneas, síntomas gastrointestinales (síndrome del intestino irritable), sudores nocturnos y linfadenopatía.

Estos hallazgos clínicos en pacientes con implantes mamarios de silicona se asemejan al cuadro clínico de la fibromialgia (8,9,22,23). Se ha postulado que, en la fibromialgia, las señales nociceptivas (a menudo traumas psicológicos) provocan el desarrollo de síntomas a través del procesamiento alterado del

dolor [24]. El estímulo nociceptivo (silicona) en combinación con una gran preocupación por la seguridad del implante mamario provoca una vía de señalización del dolor perturbada y una estimulación excesiva de los neurotransmisores en el sistema nervioso central y, posteriormente, las molestias sistémicas [25]. Sin embargo, una diferencia importante entre la fibromialgia idiopática y la fibromialgia inducida por silicona es la coexistencia de inmunodeficiencia [26]. y/o autoinmunidad [27-29]. durante el seguimiento en pacientes con ASIA debido a SIIS.

Fenoglio et al.[24], describieron un estudio de 36 pacientes con implantes mamarios de silicona. Los pacientes presentaron fatiga, artralgias, mialgias, astenia y/o fiebre. Además, el 50% de los pacientes tenía una inmunodeficiencia, mientras que también el 50% tenía una enfermedad autoinmune.

Spit et al [9]. evaluaron prospectivamente una cohorte de 467 mujeres con síntomas complejos relacionados con la silicona que fueron atendidas en Clínica ambulatoria especializada en BII en Amsterdam UMC, Países Bajos, de 2011 a 2020, que presentaban fatiga (88%), artralgia (71%), rigidez matutina (59%), mialgia (48%), deterioro cognitivo (33%), síntomas neurológicos periféricos (30%) y linfadenopatía (22%).

Araujo y Braga [38]. presentaron el caso de una mujer con rotura asintomática de la mama de silicona implante, presentado con tres criterios mayores de ASIA, y mejorado después de bilateral extracción de implantes. También padecía pleuritis y pericarditis, rara vez descritas de forma tan enfermedad.

Wozniak, et al [39], estudiaron 30 pacientes entre 26 y 59 años derivadas a la Clínica de Cirugía Plástica después de que se examinaron los aumentos de senos con PAAG, aparte de las complicaciones locales, encontraron varios síntomas generales, entre los que destacan fiebre (n = 13, 43,3%), hormigueo y entumecimiento de extremidades superiores (n = 10, 33,3%) y fatiga crónica (n = 9, 30%).

Tanev, et al [2], examinaron dos pacientes con alteraciones autoinmunes que surgen poco después de la implantación de senos de silicona. Las pacientes insistieron en conservar sus implantes mamarios; por lo que se aplicó terapia inmunosupresora con efectos beneficiosos sobre los síntomas clínicos.

Braga y Araujo [38], analizan el caso de una paciente de 25 años que se presentó al servicio de urgencias 11 meses después del aumento de senos, quejándose de fiebre persistente, dolor torácico intenso, que empeoraba al acostarse, además de disnea, malestar general y fatiga desde hace 15 días, que se redujeron sistemáticamente luego de la extracción de los implantes.

Varela, et al [7], de otro lado refieren la presencia de otros síntomas como esclerosis sistémica de inicio reciente, síndrome de Sjogren y conectivo enfermedades de los tejidos. Sin embargo, la incidencia de contractura capsular ha disminuido constantemente con cada generación de implantes, particularmente desde el desarrollo de implantes texturizados, así como con la Uso de antibióticos e irrigación de bolsas antisépticas. Sin embargo, la incidencia de células grandes anaplásicas el linfoma ha aumentado con el uso de implantes texturizados. Sorprendentemente, la respuesta autoinmune a estos implantes sigue sin estar clara.

De otro lado Pachón et al [37], seleccionaron 190 pacientes con diagnóstico de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes con biopolímeros en glúteos y que fueron intervenidos quirúrgicamente por técnica abierta enmascarada entre enero de 2017 y diciembre de 2020, encontrando que los síntomas más comunes son mialgias (92%), artralgias (78%), astenia (78%), adinamia [78], dolor de cabeza [37,4], dolor neuropático (55%).

El estudio adelantado por Spit, et al [9], incluyó 467 mujeres para los análisis de referencia y 398 mujeres para el seguimiento. Los síntomas sistémicos informados con mayor frecuencia al inicio del estudio

incluyeron fatiga (88%), artralgia (71%), rigidez matutina (59%), mialgia (48%), deterioro cognitivo (33%), síntomas neurológicos periféricos (30%) y linfadenopatía (22%). Además, el 56% informó alergias preexistentes al inicio del estudio y se observaron anticuerpos antinucleares positivos en el 23%. en el seguimiento con una mediana de 3,3 años (IQR 2-4), a 152 mujeres se les extrajeron los implantes por motivos clínicos. Los síntomas mejoraron significativamente en 65 mujeres (43%), mejoraron moderadamente en 37 mujeres (24%), no cambiaron en 37 mujeres (24%) y empeoraron en 13 mujeres (9%).

Las mujeres que se sometieron a explantación mostraron más mejoría de sus síntomas sistémicos en comparación con las mujeres que no lo hicieron (OR 2,9, IC del 95%: 1,3 a 6,2). Además, las mujeres que se sometieron a la explantación dentro de los 10 años posteriores a la implantación mejoraron significativamente mejor que las mujeres a las que se les extrajeron los implantes después de 10 años ($p = 0,007$). Por último, los síntomas locales disminuyeron del 75% al 34% después de la extracción del implante ($p < 0,0001$).

En el informe de Wozniak [39], se examinaron hasta 30 pacientes consecutivas (26-59 años, edad media 39,5) remitidas a la Clínica de Cirugía Plástica después de la mejora mamaria con PAAG, dentro del grupo estudiado, el 50% de los pacientes ($n = 15$) cumplieron con los criterios diagnósticos ASIA. Aparte de las complicaciones locales, encontramos varios síntomas generales, entre los que destacan fiebre ($n = 13$, 43,3%), hormigueo y entumecimiento de extremidades superiores ($n = 10$, 33,3%) y fatiga crónica ($n = 9$, 30%) fueron los más comunes.

Resumen de la literatura revisada

En la Tabla 4 se proporciona un resumen de las manifestaciones clínicas identificadas en las cohortes. Las manifestaciones clínicas del criterio principal 2 de ASIA se utilizan como guía, otros síntomas se resumen bajo el título "otros".

Tabla 4. Resumen de las manifestaciones clínicas identificadas en las investigaciones revisadas.

Referencias	Fatiga	Artralgia	Mialgia	Sica	Pirexia	Síntomas Neurológ.	Probl. memoria	Otros
1. Agostinho (15)	X	X	N/A	X	N/A	X	N/A	Problemas dermatológicos, alopecia, sudores nocturnos, depresión, síntomas gastrointestinales
2. Ameratunga(30)	NA	X	X	NA	NA	X	X	Astenia
3. André (31)	X	NA	X	X	NA	X	NA	Raynaud, dolor de cabeza, mareos
4. Araujo-Santiago (17)	X	X	NA	NA	X	NA	NA	Diarrea, transpiración
	NA	NA	X	X	NA	NA	X	Dolor de cabeza, erupción cutánea, síndrome de Raynaud,
5. Armentero (18)	X	X	NA	X	X	NA	NA	Infecciones recurrentes, disnea, angioedema
6. Bacellar (32)	X	NA	X	NA	X	NA	X	Sudores nocturnos, Raynaud, hormigueo
7. Blank (10)	NA	NA	X	NA	X	NA	X	Fotosensibilidad, dolor de cabeza, disnea, depresión, ronquera
8. Borba (14)	X	X	X	NA	NA	X	X	Anomalías en la piel, ardor en los ojos
9. Bolaños-Aguilar (33)	X	NA	X	X	NA	X	X	Erupciones, úlceras orales
	X	NA	NA	X	X	NA	X	Sudores nocturnos, dolor de mamas
10. Cohen (3)	X	X	NA	X	X	X	NA	Parestesias, letargo linfadenopatía
11. Domínguez-Carrillo (13)	NA	NA	X	NA	X	NA	X	Dolor de cabeza, linfadenopatía
	X	X	NA	X	X	NA	NA	Sudores nocturnos, Raynaud
12. Edelman (34)	X	NA	X	NA	X	NA	X	Raynaud, alopecia, linfadenopatía, sudores nocturnos
13. Fenoglio (24)	NA	NA	X	NA	X	NA	X	Anomalías de la piel, disfagia,
14. Israeli (35)	X	X	X	NA	NA	X	X	Síntomas gastrointestinales
15. Maslinska (36)	X	X	N/A	X	N/A	X	N/A	Disfagia, pérdida de cabello, depresión
16. Pachón(22)	NA	X	X	NA	NA	X	X	Dolor de cabeza, linfadenopatía
17. Pachón Suárez (37)	X	NA	X	X	NA	X	NA	Raynaud, cefalea, palpitaciones
	NA	X	X	NA	X	NA	X	Dolores de cabeza, glándulas inflamadas
18. Paipilla (6)	NA	X	X	NA	X	NA	NA	Astenia
19. Pocewski (5)	X	NA	X	X	X	X	N/A	Dolor de cabeza, sudores nocturnos, diarrea
20. Spit (9)	NA	NA	X	NA	X	NA	NA	Sudores nocturnos, Raynaud, hormigueo
21. Tanev (2)	X	X	X	NA	NA	X	NA	Anomalías de la piel, alopecia

Abreviaturas: Probl: problemas; Neurológ: Neurológicos; NA: No aplica-Ninguna; X: aplica. Fuente. Construcción propia

Después de comparar la cohorte de Maastricht y la cohorte de Baylor College con los estudios seleccionados, se puede concluir que existe una gran similitud en las manifestaciones clínicas en todos los estudios. Especialmente, las 7 manifestaciones clíni-

cas típicas de ASIA (criterio mayor 2) están presentes en todas las cohortes identificadas. Sin embargo, cabe señalar que con frecuencia se presentan varios otros síntomas, como el fenómeno de Raynaud, dolor de cabeza, alopecia o caída del cabello, ano-

malías cutáneas, síntomas gastrointestinales (síndrome del intestino irritable), sudores nocturnos y linfadenopatía. Estos hallazgos clínicos en pacientes con implantes mamarios de silicona se asemejan al cuadro clínico de la fibromialgia. Se ha postulado que, en la fibromialgia, las señales nociceptivas (a menudo traumas psicológicos) provocan el desarrollo de síntomas a través del procesamiento alterado del dolor.

Se encuentra que en pacientes con ASIA por SIIS, el implante mamario podría ser el estímulo nociceptivo. El estímulo nociceptivo (silicona) en combinación con una gran preocupación por la seguridad del implante mamario provoca una vía de señalización del dolor perturbada y una estimulación excesiva de los neurotransmisores en el sistema nervioso central y, posteriormente, las molestias sistémicas [1,2,22]. Sin embargo, una diferencia importante entre la fibromialgia idiopática y la fibromialgia inducida por silicona es la coexistencia de inmunodeficiencia [7], y/o autoinmunidad [7,8,37] durante el seguimiento en pacientes con ASIA debido a SIIS.

CONCLUSIONES

¿Son seguros los implantes mamarios de silicona? Después de medio siglo de uso mundial, esto sigue siendo un tema de debate. En 1992, la FDA restringió el uso de implantes mamarios de silicona en los EE. UU. debido a informes de problemas de salud similares a la fibromialgia, síntomas sistémicos y autoinmunidad. En 2000, Janowsky et al [11]. realizó un metaanálisis y concluyó que los implantes mamarios de silicona podrían considerarse seguros. Sin embargo, en este metaanálisis se excluyó un estudio de 10.830 pacientes debido a que las quejas de estos pacientes fueron "autoinformadas". Si no se hubiera excluido este estudio, el riesgo relativo de desarrollar enfermedad del tejido conjuntivo habría aumentado de insignificante a significativo con un valor de 1,3. Además, en este estudio solo se abordó el desarrollo de enfermedad del tejido conectivo bien definida, y no el desarrollo de ASIA, enfermedad ma-

maria adyuvante u otras condiciones menos definidas. Esto debería implicar que, a pesar de los cambios en los principales constituyentes de los implantes de silicona durante los últimos cincuenta años, la silicona siguió siendo un adyuvante que puede "sangrar" y, posteriormente, puede ser un estímulo crónico para el sistema inmunitario que da como resultado manifestaciones clínicas similares a las observadas en Maastricht. cohorte, la cohorte de Baylor College y otras 18 grandes cohortes de pacientes.

En conclusión, existe un grupo de pacientes que desarrollan quejas relacionadas con los implantes mamarios de silicona. En los últimos años, el carácter de las quejas relacionadas con la silicona ha sido similar. Sin embargo, después de años de investigación, aún no está claro si los implantes mamarios de silicona son seguros o si solo lo son en un subgrupo de pacientes. Esto debería estudiarse en futuros estudios epidemiológicos y experimentales. Esta investigación debe llevarse a cabo porque la evidencia actual de que los implantes mamarios de silicona son seguros es actualmente limitada.

REFERENCIAS

- [1] André D, Gouveia F, Nascimento R, Luís H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: Adverse reaction or autoimmunity? JRSM Open. 2022 Apr;13(4):205427042210861.
- [2] Tanev D, Marinchev L, Robeva R. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) in patients refusing breast implant explantation: two case reports and a review of the literature. Vol. 37, Biotechnology and Biotechnological Equipment. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 7–13.
- [3] Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. Vol. 22, Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2023.
- [4] A bold new category of autoimmune disease: Autoimmune/auto-inflammatory syndrome in-

- duced by adjuvants (ASIA). Available from: <https://www.researchgate.net/publication/282219429>
- [5] Poceviski B, Pavlov-Dolijanović S. Autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants (silicone breast implants and lip fillers). *Medicinski podmladak*. 2021;72(1):1–5.
- [6] Paipilla Sandoval M, Sarmiento Pardo P, Larrarte Arenas D, cirujano M, El Bosque U, del Rosario U, et al. Síndrome de ASIA, una patología desconocida ASIA syndrome, an unknown pathology [Internet]. Vol. 28, *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva* •. 2022. Available from: <http://www.ciplastica.com>•ISSN2422-0639
- [7] Varela-Chinchilla CD, Salinas-McQuary G, Segura-Azuara N de los Á, Trinidad-Calderón PA. Breast Implant Illness: Surgical, Autoimmune, and Breast Reconstruction Associations. *Surgeries*. 2022 May 13;3(2):111–25.
- [8] Valente DS, Itikawa WM, Catherino F, Votto Júnior R, Groth A. Breast silicone explant: a multicenter longitudinal study. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 2022;37(02).
- [9] Spit KA, Scharff M, De Blok CJM, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: A descriptive cohort study. *BMJ Open*. 2022 Jun 9;12(6).
- [10] Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). In: *Lupus*. 2012. p. 711–4.
- [11] Meta-Analyses of the Relation between Silicone Breast Implants and the Risk of Connective-Tissue Diseases Enhanced Reader.
- [12] Toubi E. asia-autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. Vol. 14. 2012.
- [13] 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.
- [14] Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical examples of the concept of the ASIA syndrome. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
- [15] Agostinho D, Ribeiro M. SÍNDROMA AUTOIMUNE / AUTOINFLAMATÓRIO INDUZIDO POR ADJUVANTE-SÍNDROMA ASIA OU DE SHÖENFELD.
- [16] Toubi E. asia-autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. Vol. 14. 2012.
- [17] Araujo Santiago E, De Paula IB. Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (Asia Syndrome) Associated with Silicone Breast Implant Rupture. *Archives of Breast Cancer*. 2021 Apr 15;156–61.
- [18] Armenteros C, Odzak A, Arcondo F, De Dios Soler M, Sinigier T, Zylberman M. CASUÍSTICA SÍNDROME ASIA: PRÓTESIS MAMARIAS Y ENFERMEDAD DE STILL. 2017;5. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Medi->
- [19] Sistemáticas R, Rocío E, Garabito M, Tammes Gómez S, López González M, Macías LM, et al. Revisiones Sistemáticas Exploratorias Scoping review. Vol. 55, *Med Segur Trab* (Internet). 2009.
- [20] La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas [Internet]. Available from: <http://www.prisma-state>
- [21] Verdejo C, Tapia-Benavente L, Schuller-Martínez B, Vergara-Merino L, Vargas-Peirano M, Silva-Dreyer AM. Lo que tienes que saber sobre las revisiones panorámicas. Vol. 21, *Medwave*. NLM (Medline); 2021. p. e8144.
- [22] Pachón S JE, Salazar MC, Pores AM, Rizo VZ. Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Biopolymers and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;

- [23] Araujo Santiago E, De Paula IB. Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (Asia Syndrome) Associated with Silicone Breast Implant Rupture. *Archives of Breast Cancer*. 2021 Apr 15;156–61.
- [24] Fenoglio R, Cecchi I, Roccatello D. CASE COMMUNICATIONS 714 adjuvant substances, ASIA syndrome, autoimmune syndrome, breast implant, silicone ASIA Syndrome Following Breast Implant Placement.
- [25] Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): Clinical and immunological spectrum. Vol. 9, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2013. p. 361–73.
- [26] 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 1;65(1):120–8.
- [27] Araujo Santiago E, De Paula IB. Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (Asia Syndrome) Associated with Silicone Breast Implant Rupture. *Archives of Breast Cancer*. 2021 Apr 15;156–61.
- [28] Stolarczyk J, Kubiś M, Brzosko M. Autoimmunologiczny zespół indukowany przez adjuwanty (ASIA) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA [Internet]. Vol. 62, *Pomeranian J Life Sci*. 2016. Available from: www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo
- [29] Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. Vol. 7, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
- [30] Ameratunga R, Gillis D, Gold M, Linneberg A, Elwood JM. Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Nov 1;5(6):1551-1555.e1.
- [31] André D, Gouveia F, Nascimento R, Luís H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: Adverse reaction or autoimmunity? *JRSM Open*. 2022 Apr;13(4):205427042210861.
- [32] Bacellar D, Nunes C, Nunes De Brito JB, Leitão AK, Machado P, Goiabeira MF, et al. AUTOIMMUNE / AUTOINFLAMMATORY SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS (ASIA): MORPHEA CASE REPORT AFTER METALLIC BONE PROSTHESIS [Internet]. Article in *International Journal of Development Research*. 2020. Available from: <http://www.journalijdr.com>
- [33] Bolaños-Aguilar MA, Celis-Vera KD, Barragán-Garfias JA, Orrantia-Vértiz M, Duarte-Mote J. Kikuchi-Fujimoto disease in presentation with silicosis. *Medicina Interna de Mexico*. 2018 Mar 1;34(2):335–41.
- [34] Edelman A, Marten R, Montenegro H, Sheikh K, Barkley S, Ghaffar A, et al. Modified scoping review of the enablers and barriers to implementing primary health care in the COVID-19 context. Vol. 36, *Health Policy and Planning*. Oxford University Press; 2021. p. 1163–86.
- [35] Israeli E, Pardo A. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants. Vol. 21, *Modern Rheumatology*. 2011. p. 235–9.
- [36] Maślińska M, Perricone C, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants - A new diagnostic problem or the solution of a diagnostic riddle. Vol. 51, *Rheumatologia*. 2013. p. 437–44.
- [37] Pachón Suárez JE, Salazar MC, Rizo VZ. Classification for Staging and Managing Patients with Biopolymer-induced Human Adjuvant Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Feb 24;10(2):E4137.
- [38] Araujo Santiago E, De Paula IB. Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (Asia Syndrome) Associated with Silicone Breast Implant Rupture. *Archives of Breast Cancer*. 2021 Apr 15;156–61.

[39] Woźniak-Roszkowska E, Maślińska M, Gieriej P, Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement

with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. Rheumatol Int. 2020 Nov 1;40(11):1851–6.