

**Comité científico de riesgos sanitarios emergentes y recientemente identificados  
CCRSERI  
Dictamen sobre  
La seguridad de Poly Implant Prothèse (PIP) Implantes mamarios de silicona  
Actualización de las conclusiones de febrero de 2012**

Comités Científicos  
En seguridad del consumidor  
En riesgos sanitarios emergentes y recientemente identificados  
En riesgos de salud y ambientales

CCRSERI aprobó este dictamen mediante procedimiento escrito el 12 de mayo de 2014

**Acerca de los Comités Científicos**

Tres comités científicos no alimentarios e independientes proporcionan a la Comisión el asesoramiento científico que necesita en la preparación de las políticas y propuestas relativas a la seguridad de los consumidores, la salud pública y el medio ambiente. Los comités también llaman la atención de la Comisión en problemas nuevos o emergentes, que pueden suponer una amenaza real o potencial.

Ellos son: el Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (CCSC), el Comité Científico de los Riesgos Sanitarios y Medioambientales (CCRSM) y el Comité Científico de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados (CCRSERI) y están compuestos por expertos externos.

Además, la Comisión se basa en la labor de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA).

**CCRSERI**

Este Comité trata con preguntas relacionadas con las economías emergentes o recientemente identificados de la salud y los riesgos ambientales y cuestiones complejas o multidisciplinarias que requieren una evaluación exhaustiva de los riesgos para la seguridad de los consumidores o la salud pública y las cuestiones relacionadas no abordadas por otros organismos de evaluación de riesgo de la Comunidad. Los ejemplos de las posibles áreas de actividad incluyen los riesgos potenciales asociados a la interacción de los factores de riesgo, efectos sinérgicos, los efectos acumulados, la resistencia a los antimicrobianos, las nuevas tecnologías, como las nanotecnologías, los dispositivos médicos, incluidos aquéllos que contienen sustancias de origen animal y / o humano, la ingeniería de tejidos, productos de la sangre, reducción de la fertilidad, el cáncer de los órganos endocrinos, los riesgos físicos tales como el ruido y los campos electromagnéticos (de los teléfonos móviles, los transmisores y los ambientes domésticos controlados electrónicamente), y las metodologías para la evaluación de nuevos riesgos. También podrán ser invitados a abordar los

riesgos relacionados con los factores determinantes de la salud pública y las enfermedades no transmisibles.

### **Miembros del Comité Científico**

Dr. Michelle Epstein, el Dr. Igor Emri, Prof. Dr. Philippe Hartemann, Prof. Dr. Peter Hoet, Prof. Dr. Norbert Leitgeb, Dr. Luis Martínez Martínez, Prof. Dra. Ana Proykova, el Dr. Luigi Rizzo, el profesor . Dr. Eduardo Rodríguez-Farré, Dr. Lesley Rushton, Prof. Konrad Rydzynski, Dr. Theodoros Samaras, Dr. Emanuela Testai, Dr. Theo Vermeire

### **Póngase en contacto con:**

Comisión Europea

Salud y Consumidores

Dirección C: Salud pública

Unidad C2 - Información sobre la Salud / Secretaría del Comité Científico

Oficina: HTC 03/073 L-2920 Luxemburgo

[SANCO-C2-SCENIHR@ec.europa.eu](mailto:SANCO-C2-SCENIHR@ec.europa.eu)

© Unión Europea, 2014

ISSN: 1831-4783 ISBN: 978-92-79-30104-9

doi: 10.2772/66097 ND-AS-13-001-ES-N

Los dictámenes de los comités científicos presentan los puntos de vista de los científicos independientes que son miembros de los comités. No reflejan necesariamente las opiniones de la Comisión Europea. Las opiniones son publicadas por la Comisión Europea en su idioma original solamente.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/policy/index_en.htm)

### **AGRADECIMIENTOS**

Los miembros del Grupo de Trabajo son reconocidos por su valiosa contribución a este dictamen. Los miembros del grupo de trabajo son:

#### Miembros del CCRSERI:

Prof. Philippe Hartemann (presidente desde abril de 2013), profesor de Salud Pública, Département Environnement et Santé Publique, Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, Francia

#### Expertos externos:

Prof. Jim Bridges (presidente hasta marzo de 2013 y ponente)

Dr. Wim De Jong, Departamento para el Centro de Seguridad de Productos para la Protección de la Salud, Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Bilthoven, Países Bajos

Dra. Marita Eisenmann-Klein, Presidente de la Confederación Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética (IPRAS) Hospital de Diakonie Muenchen, Alemania

Dr. Jorge García, Administración de Productos Terapéuticos, Canberra, Australia  
Prof. Ian Kimber, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Manchester, Reino Unido

Dr Lisbet Rosenkrantz Hölmich, Departamento de Cirugía Plástica DMSc, Herlev Hospital de la Universidad de Copenhagen, Dinamarca (co-ponente)

Prof. Dr. Dirk W. Schubert, Instituto de Materiales Polímeros de la Universidad Friedrich-Alexander, de Erlangen-Nuremberg, Alemania

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, presidente de la Sociedad Española de Senología y Miembro del Comité de Expertos del Ministerio de Salud, Valencia, España

Todas las declaraciones de los miembros del grupo y expertos de apoyo están disponibles en la siguiente página web:

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/members\\_wg/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/members_wg/index_en.htm)

## **RESUMEN**

Los implantes mamarios rellenos de gel de silicona PIP (implantes PIP) reportaron una mayor prevalencia e incidencia de rupturas de implantes que otros implantes mamarios de silicona, y la ruptura también tienden a ocurrir más temprano en la vida del implante que en el caso de otros implantes. Estos informes indican que la envoltura / parche o el proceso de fabricación para un número de lotes de implantes PIP era de calidad inferior, lo cual puede ser un reflejo de las variaciones en el proceso de fabricación. El riesgo de rotura del implante aumenta con el tiempo de la implantación. Cuantificar el aumento real de la tasa de fracaso es problemático debido a que las tasas de fracaso de los implantes que no son PIP no están bien documentados.

El propósito de este dictamen es actualizar el dictamen del CCRSERI anterior sobre los implantes mamarios PIP en febrero de 2012, basándose en los datos adicionales que se han dispuesto desde entonces.

En la opinión anterior se consideraron los efectos de las siliconas poliméricas y no polimerizadas en general. Desde entonces varios siloxanos cíclicos (conocidos como D4, D5 y D6) se han identificado en los dispositivos de PIP en concentraciones más altas que en otros implantes mamarios de silicona. Esto ha llevado a investigar las posibles consecuencias toxicológicas de la liberación de siloxanos cíclicos de los implantes PIP dañados. Se ha hecho evidente que estas sustancias químicas están comúnmente presentes en los cuerpos de las mujeres, incluso sin los implantes mamarios. Esto es una consecuencia de la utilización generalizada de siloxanos en muchos productos domésticos. Siloxanos cíclicos D4, D5 y D6 no son tóxicos ni irritantes según las pruebas estándar.

En algunos casos, el derrame de gel o la ruptura del implante se ha asociado con una reacción inflamatoria ya sea localmente o en los ganglios linfáticos regionales. En otros casos, las rupturas estaban libres de síntomas. No hay nueva evidencia sobre las razones de esta variación en la respuesta de destinatarios individuales. No se ha encontrado que la ruptura del implante o la inflamación local estén asociados con el cáncer de mama o linfoma de células

grandes anaplásicas. Si bien existen diferencias en los índices de ruptura, no hay evidencia confiable de que la ruptura de los implantes PIP creen un mayor riesgo para la salud que la ruptura de implante mamario de silicona de otro fabricante.

En el caso de ruptura del implante, se aconseja la explantación. Debido a la preocupación generalizada de las rupturas no detectadas, hay una necesidad de que las mujeres con implantes mamarios PIP se realicen exámenes clínicos regulares, y cuando proceda, el asesoramiento individual y de imagen con ecografía o una resonancia magnética.

Palabras clave: CCRSERI, implantes mamarios PIP, fallo del implante, la evaluación de seguridad, toxicidad, silicona

Dictamen a ser citado como:

CCRSERI (Comité Científico de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados),

Dictamen científico sobre la seguridad de Poly Implant Prothèse (PIP) Implantes mamarios de silicona (actualización 2013), 12 de mayo de 2014

## **TABLA DE CONTENIDO**

RESUMEN .....	5
1. RESUMEN EJECUTIVO .....	10
1.1. Incidencia de falla de los implantes .....	10
1.2. Composición química de los implantes PIP .....	10
1.3. Consideraciones de exposición .....	11
1.4. Propiedades toxicológicas .....	11
1.5. Consecuencias del fallo del implante .....	11
1.6. Riesgos y beneficios genéricos de la extracción de los implantes mamarios de silicona PIP .....	12
1.7. Recomendaciones para el trabajo futuro .....	12
2. ANTECEDENTES .....	14
3. TÉRMINOS DE REFERENCIA .....	15
4. ENFOQUE UTILIZADO PARA DESARROLLAR EL PRESENTE DICTAMEN.....	16
4.1. Resumen del dictamen anterior .....	16
4.1.1. Receptores de implantes .....	16
4.1.2. Razones de la falla del implante mamario .....	16
4.1.3. Medición de las fallas de implantes .....	16
4.1.4. Posibles consecuencias adversas para la salud.....	16
4.2. Diseño y administración del cuestionario CCRSERI .....	17
4.3. Fuentes de datos utilizadas para desarrollar el dictamen actual.....	18
4.3.1. Literatura publicada desde el último dictamen en febrero de 2012 .....	18
4.3.2. Informes elaborados por los Estados miembros y otros gobiernos .....	20
4.3.3. Informes de incidentes recolectados por el IPRAS (Confederación Internacional de Cirugía Plástica Reparadora y Estética).....	20
4.3.4. Variabilidad en la calidad de los implantes PIP .....	20
5. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE IMPLANTES PIP .....	21
5.1. Cómo se fabrica un implante mamario de gel de silicona .....	21
5.2. Propiedades de la envoltura de los implantes PIP .....	21
5.3. El contenido: Composición química y propiedades físicas de los geles de implantes PIP .....	22
5.4. Siliconas cíclicas en los implantes PIP .....	24
5.5. Conclusiones de los estudios físico-químicos en los implantes PIP .....	25
6. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS DE LOS IMPLANTES PIP .....	26
6.1. Exposición humana a siloxanos .....	26
6.2. Cuestiones que deben abordarse .....	26
6.3. Toxicocinética .....	27
6.3.1. Captación de D4, D5 y D6 .....	27
6.3.2. Metabolismo.....	28
6.3.3. Distribución.....	28
6.3.4. Aclaramiento.....	29
6.4. Propiedades toxicológicas de siloxanos .....	29
6.4.1. Citotoxicidad, irritación y la inflamación .....	29
6.4.2. Genotoxicidad .....	28
6.4.3. Conclusiones sobre los efectos de una liberación aguda .....	28
6.4.4. Toxicidad crónica y estudios de carcinogenicidad .....	29

6.4.5. Toxicidad reproductiva .....	29
6.4.6. Efectos inmunológicos .....	30
6.5. Conclusiones generales .....	30
7. RESULTADOS CLÍNICOS .....	31
7.1. Resultados del cuestionario CCRSERI .....	31
7.2. Informes de los comités y agencias gubernamentales .....	31
7.2.1. Datos del Reino Unido.....	31
7.2.2. Datos franceses .....	36
7.2.3. Datos australianos .....	38
7.2.4. Datos españoles .....	40
7.2.5. Datos suecos .....	41
7.3. Publicaciones científicas sobre implantes PIP .....	43
7.3.1. Berry y Stanek (2012) .....	43
7.3.2. Quba y Quba (2013) .....	44
7.3.3. Maijers y Niessen (2012,2013) .....	46
7.3.4. Otros estudios sobre implantes PIP .....	47
7.3.5. Datos no publicados adicionales .....	50
7.3.6. Casos clínicos acerca de las complicaciones inusuales en pacientes con implantes PIP .....	50
7.4. Condiciones específicas .....	50
7.4.1. Actualización sobre Linfoma anaplásico de células grandes (LACG).....	50
7.4.2. El impacto psicológico del implante "escándalo" PIP .....	50
7.4.3. Actualización sobre la detección del cáncer de mama .....	50
7.4.4. Actualización sobre la contractura capsular .....	51
8. CONCLUSIONES GENERALES .....	52
8.1. Rupturas .....	52
8.2. Efectos adversos / inflamación .....	53
8.3. Conclusiones generales sobre los riesgos en la implantación y explantación de PIP .....	54
9. EVALUACIÓN DE RIESGOS .....	56
9.1. Riesgos para las mujeres con implantes PIP .....	56
9.2. Riesgos para los hijos de las mujeres con implantes PIP .....	56
9.2.1. Impactos sobre el feto .....	56
9.2.2. Niños lactantes .....	56
9.3. Las incertidumbres en la evaluación del riesgo .....	57
10. DICTAMEN.....	58
10.1. Las funciones.....	58
10.2. La incidencia de las fallas de los implantes .....	58
10.3. Toxicología de los implantes PIP .....	59
10.4. Consecuencias de la fallo del implante .....	59
10.4.1. Los eventos adversos y reacciones inflamatorias .....	59
10.4.2. Otros efectos .....	60
10.5 Riesgos genéricos y beneficios de la extracción de los implantes mamarios de silicona PIP .....	60
11. EXAMEN DE LAS RESPUESTAS RECIBIDAS DURANTE EL PROCESO DE CONSULTA.....	62
12. RECOMENDACIONES PARA FUTUROS TRABAJOS .....	64
12.1. Información a los receptores de implantes mamarios .....	64

12.2. La mejora de los datos de información sobre los implantes mamarios .....	64
12.3. Análisis del Explante .....	64
12.4. La identificación de las causas de las reacciones irritantes y otros.....	64
12.5. Exámenes clínicos futuros .....	65
12.6. Cualificación de los cirujanos .....	65
13. DICTAMEN MINORITARIO.....	66
14. ABREVIATURAS Y GLOSARIO .....	67
15. REFERENCIAS .....	69
16. ANEXOS .....	78
Apéndice I .....	78
Apéndice II .....	88
apéndice III.....	91

## **1. RESUMEN EJECUTIVO**

Esta actualización del Dictamen de febrero de 2012 se basa en cuatro fuentes de datos, a saber:

- Una búsqueda extensa de la literatura publicada desde el último dictamen en febrero de 2012;
- Las respuestas a un cuestionario elaborado por el Comité y enviado en noviembre de 2012;
- La información facilitada por los Estados miembros (es decir, Reino Unido, Francia, España, Suecia y Australia);
- Los informes de incidentes recogidos por el IPRAS (Confederación Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética) .

### **1.1. La incidencia de las fallas de los implantes**

No hay ninguna indicación de datos disponibles que el perfil demográfico de las mujeres que han tenido implantes mamarios rellenos gel de silicona PIP (implantes PIP) se diferencien de las mujeres con implantes de otros fabricantes.

Los implantes mamarios de silicona pueden fallar, independientemente del fabricante. La probabilidad de ruptura de los implantes PIP se estima en alrededor de 25 a 30% a los 10 años después de la implantación, mientras que otros implantes mamarios de silicona se han reportado con una tasa de ruptura de 2 a 15% a los 10 años de la implantación. Aunque la incidencia de rupturas del implante PIP es mayor que otros implantes mamarios de silicona, los datos disponibles sobre las fallas de implantes PIP no es bastante heterogénea y, por tanto, no es posible hacer una estimación precisa de la tasa de fracaso excesivo de los implantes PIP.

Adicionalmente, se presentan roturas de implantes PIP producidos a principios de la vida del implante.

Los principales factores que contribuyen a la falla del implante mamario son:

- Las propiedades químicas, físicas y mecánicas tanto del relleno de gel como de la envoltura del implante;
- La calidad de la intervención quirúrgica para la implantación;
- El envejecimiento de los materiales después de la implantación.

La razón de la mayor tasa de fracaso de los implantes PIP parece ser que la envoltura / parche o otras partes del implante para un gran número de lotes de implantes PIP eran de calidad inferior. Esto puede reflejar una variabilidad considerable en el proceso de fabricación.

### **1.2. Composición química de los implantes PIP**

Los implantes mamarios a base de silicona, independientemente del fabricante, contienen siloxanos de bajo peso molecular. Recientemente se han encontrado dispositivos PIP que contienen mayores cantidades de ciertos siloxanos cíclicos que otros implantes mamarios, a saber, D4 (octametilciclotetrasiloxano), D5 (decametilpentasiloxano) y D6 (dodecametilciclohexasiloxano). El análisis de los implantes PIP no ha logrado detectar cualesquiera otras diferencias significativas en la composición en comparación con los implantes mamarios de silicona de otros fabricantes.



Así surgen las preguntas, si los niveles más altos de estos siloxanos cíclicos en los implantes PIP podrían contribuir a la mayor tasa de fracaso y si la liberación de estos siloxanos, en caso de fuga o rotura del implante, podría tener consecuencias adversas para la salud de los pacientes.

### **1.3. Consideraciones de exposición**

Las pruebas demuestran que, incluso en mujeres sin implantes mamarios, los siloxanos pueden ser detectados en diversos órganos debido a la exposición a siloxanos en cosméticos y otros productos para el hogar. En consecuencia, las mujeres lactantes, independientemente de si tienen o no los implantes mamarios, son propensos a tener niveles detectables de siloxanos en su leche materna.

Tras la ruptura del implante, los siloxanos liberados, tales como D4, D5 y D6 es probable que se eliminen de la sangre y la linfa con el tiempo o, debido a su naturaleza lipófila, depositarse en los tejidos grasos. Sus metabolitos han mejorado la solubilidad en el agua, lo que hace de la orina la ruta de excreción principal.

### **1.4. Propiedades toxicológicas**

Las pruebas de laboratorio sobre los implantes PIP han sido negativas para la citotoxicidad y genotoxicidad. Sin embargo, un estudio (discutido en el Dictamen de CCRSERI en el 2012 sobre los implantes mamarios PIP) reportó un "potencial de irritación leve en los animales no presente en geles de otros fabricantes "; pero, a pesar de los repetidos intentos, este resultado no se ha reproducido desde entonces. Los implantes PIP también han sido sometidos a análisis químico en un esfuerzo por encontrar compuestos orgánicos e inorgánicos (incluyendo metales pesados) que pueden ser potencialmente tóxicos, pero ninguno ha sido encontrado incluso en niveles muy bajos.

En cuanto a la composición del implante, en relación con la posible toxicidad, la principal diferencia entre geles de los implantes PIP y geles utilizados en otros implantes mamarios de silicona son las concentraciones más altas de los siloxanos cíclicos tales como D4, D5 y D6.

Para determinar las posibles consecuencias adversas para la salud de los pacientes, por la liberación de los siloxanos cíclicos de un implante PIP, una revisión exhaustiva de las propiedades toxicológicas de D4, D5 y D6 se ha llevado a cabo. La conclusión es que estos compuestos son de baja toxicidad después de la exposición aguda y crónica. Tampoco son genotóxicos o irritantes. Los efectos adversos significativos se encuentran sólo en animales a niveles altos de exposición que se consideran no ser relevantes para la salud humana.

Por lo tanto, los efectos sobre la salud derivados de la exposición a implantes mamarios de silicona PIP no es probable que difieran de los relacionados con las siliconas de implantes utilizados por otros fabricantes.

Aunque hay otros siloxanos con D4 D5 y D6 presente en los implantes mamarios, no hay ninguna razón para suponer que sus propiedades toxicológicas diferirían significativamente de los de D4, D5 y D6.

### **1.5. Consecuencias del fallo del implante**

Una fuga o implante roto no necesariamente da lugar a efectos adversos inmediatos o de largo plazo. Sin embargo, la silicona y / o derrame de gel pueden causar siliconomas, linfadenopatía, bultos, etc. Esto ha sido discutido en el anterior dictamen. Estos efectos han sido reportados con menos frecuencia para los derrames que para las rupturas de un implante.

Los implantes PIP no se han asociado con un mayor riesgo de problemas clínicos como el hematoma, la contractura capsular o el cáncer. En el informe ANSM francés en 30000 mujeres con implantes PIP 16.8% se encontraron con una falla de al menos uno de sus implantes y 9% al menos un efecto adverso. Estas cifras son algo más bajas que en otros estudios. Algunos casos de derrame de gel o ruptura de implante están asociados con una reacción inflamatoria local o en los ganglios linfáticos regionales. No hay nueva información para explicar esta variabilidad interindividual.

Hay pruebas contradictorias acerca de si hay más mujeres con implantes PIP que han experimentado los signos de inflamación loco regional en comparación con las mujeres con otros implantes mamarios de silicona. No hay evidencia convincente de que el riesgo de efectos adversos después de la rotura de los implantes PIP sea mayor que el riesgo después de la rotura de otros implantes mamarios de silicona. No obstante, el riesgo general de efectos adversos es mayor para implantes PIP debido al mayor riesgo de ruptura.

Aunque el número total de informes de casos sobre Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) aumentó sustancialmente en 2012, la evidencia es insuficiente para atribuir esto a los implantes PIP.

Hay pruebas que demuestran que las preocupaciones sobre los implantes mamarios PIP han tenido un impacto psicológico marcado en un número de pacientes.

### **1.6. Riesgos y beneficios genéricos de la extracción de los implantes mamarios de silicona PIP**

Desde una perspectiva de salud pública, es importante identificar los riesgos y beneficios genéricos. Sin embargo, una evaluación tan genérica no necesariamente se aplica a cada paciente que necesita ser evaluado en forma individual.

En vista de los altos índices de ruptura, muchas mujeres que tienen implantes mamarios PIP pueden experimentar dentro de su curso de vida una ruptura de implante.

Hay inevitablemente un riesgo intra y postoperatorio más alto asociado con la extracción de implantes rotos que con implantes intactos. Después de la extracción, nuevos implantes no pueden ser insertados inmediatamente si el paciente tiene una inflamación importante en el lugar de explante. En caso de falla de los implantes y / o en presencia de inflamación loco regional o linfadenopatía, hay un acuerdo general entre los cirujanos plásticos de

explantación. En la actualidad no hay datos médicos, toxicológicos o otros convincentes para justificar la eliminación rutinaria de los implantes PIP intactos. La extracción de los implantes en ausencia de mal funcionamiento se puede considerar para las mujeres que sufren de ansiedad significativa debido a que tienen un implante mamario PIP. Sin embargo, la decisión de retirar un implante PIP intacto por esta razón se debe basar en una evaluación individual de la condición de la mujer por su cirujano u otro médico tratante, previa consulta.

### **1.7. Recomendaciones para el trabajo futuro**

Aunque los implantes mamarios son los dispositivos más utilizados que contienen siliconas, CCRSERI es consciente del hecho de que los problemas se podrían encontrar también en otros implantes de silicona tales como los implantes de musculación (músculos) o los implantes de glúteos, sin embargo, hasta ahora, casi no hay datos disponibles para este tipo de implantes.

El CCRSERI identifica la necesidad de:

#### **a) Información a los destinatarios de implantes mamarios**

El CCRSERI destaca la importancia de que los receptores de los implantes mamarios sean informados de los posibles riesgos, incluido el de falla del dispositivo, que aumenta con el tiempo. Por lo tanto, un porcentaje significativo de mujeres puede esperar experimentar un implante roto dentro de su período de vida.

#### **b) La mejora de los datos sobre los implantes mamarios**

La implementación de un sistema de registro de los implantes mamarios a nivel nacional o europeo, es de suma importancia para la recolección y análisis de datos con fines de evaluación de riesgos y de investigación. El cuestionario elaborado para este dictamen podría proporcionar una valiosa herramienta para este propósito. Todavía hay una necesidad de mejor información sobre las fallas de los implantes mamarios, en particular, de las rupturas, a través del sistema de información de vigilancia obligatoria para identificar los posibles problemas de diseño con anterioridad.

#### **c) Análisis del explante**

Un estudio de la recuperación, centrado en una muestra adecuada de los dispositivos explantados, posibilita el conocimiento de las causas de las fallas de los implantes, el mecanismo de rotura, y la interacción individual cuerpo – dispositivo para una mejor comprensión y diseño de dispositivos más seguros.

#### **d) Información sobre los factores que causan la inflamación**

Se necesita una mejor comprensión de las causas de la inflamación local / irritación. Esto incluye el impacto de la interfaz del dispositivo / tejido de la envoltura en el desarrollo y las características de la cápsula de tejido.

#### **e) Futuros exámenes clínicos**

Las mujeres con implantes mamarios de silicona tienen una necesidad de revisión regular de posibles fugas. Actualmente el modo más preciso de la detección de rupturas es por imagen médica, es decir, imágenes de resonancia magnética (RMN). Hay una necesidad de métodos de diagnóstico fiables y de

bajo costo, conveniente para el uso de rutina, para identificar el estado del implante (fugas o roturas) en los pacientes. También es importante mejorar la comprensión de las diferencias interindividuales en la vulnerabilidad para los efectos de una fuga / ruptura del implante ya que los datos disponibles indican variaciones sustanciales.

#### f) Formación de profesionales

Aunque el CCRSERI no ha podido investigar el impacto de la cirugía deficiente en caso de falla del implante, le preocupa que las operaciones de implantes puedan ser realizadas por individuos poco cualificados / experimentados para llevar a cabo implantaciones mamarias.

## 2. ANTECEDENTES

La empresa Poly Implant Prothèse produjo implantes mamarios rellenos de gel de silicona (implantes PIP) en su forma más reciente disponible a partir de 2001. Se ha encontrado que estos implantes contienen silicona que no había sido certificada como adecuada para su uso en implantes y no había sido producida de acuerdo con los requisitos legales para cumplir con el marcado CE. Los dispositivos estaban disponibles en variantes lisas y texturizadas. Si se clasifican según la fecha de producción, podrían ser considerados como implantes PIP de tercera o cuarta generación. Sin embargo, con base en los informes de un gran número de primeras rupturas, así como derrames de gel, estos implantes se comportan como los implantes más viejos e inferiores de segunda generación. (Véase el Apéndice II) Además de la marca 'PIP' tales implantes también han sido comercializados por otras compañías bajo la marca 'implantes M ', 'Rofil implante' y 'TiBreeze'.

A pesar del dictamen científico "La seguridad de los implantes mamarios de silicona PIP", aprobado por CCRSERI en febrero de 2012, los datos adicionales y evidencia puesta a disposición, se requiere que esta información sea actualizada.

La actualización del dictamen se basa en datos adicionales, que han sido producidos y recogidos por los Estados miembros y otros foros internacionales, como el Grupo de Pruebas de Laboratorio Internacional de implantes mamarios PIP<sup>1</sup>, en 2012 y 2013. Los esfuerzos para producir estos datos están todavía en curso.

Los datos comprenden:

- Las propiedades físicas y químicas del gel y de la envoltura / capsula ;
- Las propiedades toxicológicas;
- Los informes de incidentes y cualquier otro dato relevante sobre los pacientes implantados durante el seguimiento.

Con el fin de recopilar suficientes datos relevantes se han previsto dos tipos de actividades.

---

<sup>1</sup> Establecido por la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia, con participación internacional. <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breastimplants-pip-120224.htm>

1. El desarrollo de un cuestionario de la UE sobre los pacientes implantados, que se distribuirá a nivel nacional. Un cuestionario de la UE se ha desarrollado sobre la base de los modelos disponibles de los Estados miembros y se utiliza para recopilar datos sobre las mujeres con implantes mamarios.

2. Fue recolectada información científica disponible y de próxima aparición sobre implantes mamarios de silicona PIP. Además de los datos producidos por los ensayos clínicos, si estuvo disponible, la literatura adicional publicada en el ínterin se tuvo en cuenta.

### **3. TÉRMINOS DE REFERENCIA**

A la luz de las consideraciones anteriores, se solicita al CCRSERI proporcionar un dictamen científico actualizado sobre "La seguridad de los implantes mamarios de silicona PIP".

En particular, al CCRSERI se le solicitó:

1. Contribuir a la creación de un cuestionario de la UE que pudiera ser utilizado en la recolección de datos sobre los pacientes implantados;
2. Proporcionar orientación sobre las pruebas realizadas por los Estados miembros en materia de pruebas y estudios a realizar, las metodologías de prueba, producción de datos uniforme;
3. Recolectar, recopilar y analizar los datos recogidos;
4. Actualizar su dictamen científico sobre la seguridad de los implantes mamarios de silicona PIP.

### **4. ENFOQUE UTILIZADO PARA DESARROLLAR EL PRESENTE DICTAMEN**

#### **4.1. Resumen del dictamen anterior**

El dictamen anterior se estableció en respuesta a una petición urgente de los servicios de la Comisión. Como el presente dictamen es una actualización, las principales conclusiones del dictamen inicial (CCRSERI 2012) se resumen a continuación en la sección 4.1.1 a 4.1.4 (incluido).

##### **4.1.1. Receptores de implantes**

No hay ninguna indicación de los datos disponibles que las mujeres que han tenido implantes PIP difieran significativamente en aspectos importantes del grupo de las mujeres que tienen implantes de otros fabricantes. En general, alrededor del 80% de los implantes mamarios se llevan a cabo por razones estéticas y alrededor del 20% para fines reconstructivos. Una pequeña fracción de los implantes implican mujeres con malformaciones congénitas.

##### **4.1.2. Razones de la falla del implante mamario**

Se identificaron como factores de riesgo de la falla del implante mamario:

- Las características físicas y químicas del implante inicial;
- El procedimiento de implantación y el sitio;
- Tiempo transcurrido desde la implantación y la degradación de los materiales asociados;

- Factores específicos personales tales como estilo de vida, actividades deportivas o sobreexposición mecánica accidental.

#### **4.1.3. Medición de las fallas de implantes**

Existe un acuerdo internacional entre los radiólogos profesionales y cirujanos reconstructivos y estéticos acerca de que la Imagen de Resonancia Magnética (RMN) es la modalidad disponible más exacta para detectar rupturas. Un meta-análisis ha estimado la sensibilidad global con un 78% (IC del 95%, 71% -83%) y la especificidad global con un 91% (IC del 95%, 86% - 94%). La ecografía es el segundo mejor método de diagnóstico para la detección de rupturas. Sin embargo, la ecografía es menos precisa y más dependiente del operador humano que la RMN. La mamografía de rayos X es aún menos útil.

#### **4.1.4. Posibles consecuencias adversas para la salud**

La contractura capsular ha sido reportada como la razón más frecuente de cirugía adicional en las mujeres con implantes mamarios con fracciones que van del 2% al 23%. Clínicamente, la contractura capsular se clasifica de acuerdo con el esquema de clasificación de Baker con ninguna o leve contractura como I y II, la contractura más sustancial y grave, respectivamente como III y IV, y la dislocación adicional en IV. Aparte de las consecuencias estéticas, la contractura Baker III y IV pueden causar dolor persistente.

Los posibles efectos en la salud de los implantes mamarios de silicona que se han investigado en los estudios epidemiológicos son:

- a) Linfoma: un vínculo causal entre los implantes mamarios y el linfoma no ha sido establecido.  
LACG: Un tipo muy raro de linfoma, el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) se ha encontrado en el tejido capsular de la cicatriz alrededor de los implantes mamarios, a nivel mundial, 130 casos han sido reportados hasta ahora.
- b) El cáncer de mama y otros tipos de cáncer: Se han realizado varios estudios de alta calidad y han proporcionado una evidencia clara en contra de un aumento del riesgo de cáncer de mama o cualquier otro tipo de cáncer. Un aumento del riesgo de cáncer de pulmón que se encuentra en algunos estudios parece reflejar una mayor frecuencia del tabaquismo entre las mujeres con implantes.
- c) Enfermedades del tejido conectivo (CTD): Aunque hubo informes iniciales de asociaciones con varias formas de enfermedad del tejido conectivo, posteriores investigaciones epidemiológicas a gran escala no aportaron pruebas de estas afirmaciones.
- d) Efectos sobre la descendencia: Hubo algunos informes de casos de hijos nacidos o amamantados por mujeres que tienen implantes mamarios de silicona que desarrollaron dificultades para tragar, irritabilidad, erupciones en la piel no específicas, fatiga y otros síntomas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos posteriores de estos temas no encontraron evidencia de una asociación.

- e) Efectos inmunológicos: reacciones adversas se han reportado en un número pequeño de mujeres con implantes mamarios.
- f) El suicidio y los problemas psicológicos: Es una observación consistente en que la población de mujeres con implantes mamarios por razones estéticas presenta de dos a tres veces tasas más altas de suicidio que las mujeres de edad similar en general.
- g) Las tasas de infección son bajas entre las posibles complicaciones de la reconstrucción mamaria o aumento de senos. Ellas podrían aparecer prematuramente o ser detectadas como subclínicas en la patogénesis de la contractura fibrosa.

También se abordaron las causas de los efectos adversos. Se tuvo en cuenta tanto la liberación de material polimérico como la liberación de siloxanos. Los datos sobre la identificación y la consiguiente toxicología relevante de los siloxanos era a la vez limitada y preliminar. Se discutió la distribución del material polimérico y sus efectos.

#### **4.2. Diseño y administración del cuestionario CCRSeri**

CCRSeri ha desarrollado un cuestionario (ver anexo 1), principalmente para identificar si existen diferencias entre los pacientes con implantes PIP en comparación con aquellos con otros implantes mamarios en:

- i) la naturaleza, frecuencia y / o gravedad de los efectos adversos antes y durante la explantación y la correlación entre estos;
- ii) el tiempo de ruptura y / o la frecuencia de la ruptura y / o la naturaleza y el alcance de la ruptura;
- iii) el grado de correlación entre i) y ii).

Los retos en el diseño fueron:

- diseñar un formato electrónico adecuado que sea fácil de llenar y considerado relevante por los que lo utilizan;
- considerar el grado en que el cuestionario puede ser simplificado sin perder la capacidad para abordar las cuestiones identificadas como de mayor importancia;
- asegurar que las preguntas no sean ambiguas.

El grupo destinatario eran los cirujanos plásticos. Ellos se contactaron por sus organizaciones profesionales y / o por medio de su Estado miembro animándolos a completar el cuestionario que estaba disponible en el sitio web de la DG SANCO. Las organizaciones profesionales, que respondieron, eran de muchos países, incluyendo aquellos externos a la UE.

#### **4.3. Fuentes de datos utilizadas para desarrollar el dictamen actual**

Este dictamen se basa en cuatro fuentes de datos, a saber:

- Una revisión de la literatura, sobre todo centrada en los trabajos publicados desde el anterior dictamen;
- Los informes elaborados por los distintos Estados miembros y de otros países;

- La información obtenida por la Conferencia Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética (IPRAS);
- Las respuestas al cuestionario elaborado por el Grupo de Trabajo.

#### 4.3.1. Literatura publicada desde el último dictamen en febrero de 2012

La búsqueda bibliográfica se realizó en dos partes. La primera tarea fue la de actualizar la revisión bibliográfica anterior (llevada a cabo hasta principios de 2012), que se utilizó para crear el dictamen anterior. Las búsquedas preliminares se llevaron a cabo en PubMed utilizando los mismos términos de búsqueda; Los implantes mamarios de silicona, los implantes PIP, y los implantes de silicona como el dictamen anterior. Esto proporcionó los resultados observados en la tabla de abajo.

*Tabla 1: Resultados de búsqueda de datos inicial*

Término de búsqueda	Numero de artículos
Implantes mamarios de silicona / dispositivos	2,597
Implantes PIP / dispositivos	948
Implantes de silicona / dispositivos	6,883

Se escanearon los resúmenes para estos. Artículos potencialmente relevantes fueron identificados y agrupados en la medida de lo posible bajo los mismos temas que en la revisión anterior. Los títulos utilizados fueron:

- cáncer
- Composición
- Infección
- Inflamación
- Otros efectos
- Implantes PIP
- Ruptura
- Documentos relacionados con el no uso de implantes mamarios.

La segunda tarea involucró las búsquedas de términos más específicos, en relación con los términos principales. Una vez más, las búsquedas preliminares se llevaron a cabo en PubMed, y los resultados pueden verse en la tabla siguiente. Estas búsquedas se limitaron a las publicaciones a partir de 2000.

*Tabla 2: Publicaciones encontrados por tipo de implante y los efectos de interés*

	Implantes mamarios de silicona	Implantes PIP	Dispositivos mamarios de silicona
implantes Rofil	0	0	0
linfoma anaplásico de células grandes	22	1	20
Implante M	11	0	8
TiBreeze #	0	0	0
fuga	18	3	18
siloxano	660	17	664



fluido corporal	13	0	13
proteína	79	3	81
bacterias	23	0	21
sensibilización	2	0	2
Metal pesado	15	1	14

# - Este término no aparece en PubMed

Una coincidencia considerable se encontró en los resultados de los términos principales uno y tres. Se encontraron muy pocos resultados relacionados específicamente con PIP, por lo que se hicieron búsquedas adicionales para "Prothese Poly Implant" (2000 en adelante) y "prótesis de implante poli", además de las condiciones específicas (2000 en adelante), pero éstas no produjeron ningún documento adicional.

Los resúmenes de estas búsquedas fueron escaneados para identificar documentos de interés potencial. Para esta parte de la búsqueda, los documentos fueron considerados de interés si el término específico utilizado en la búsqueda fue claramente relevante para, o el foco principal de, la parte principal del documento. Por ejemplo, había un gran número de respuestas positivas relativas a siloxanos, pero en sólo unos pocos, los siloxanos eran una parte importante del documento. Para los otros, se supone que el término siloxanos se utiliza de una manera general en relación con la composición del implante. Una búsqueda adicional se llevó a cabo hasta el 10 de mayo de 2013 en MEDLINE. Los documentos adicionales también fueron encontrados por los miembros del grupo de trabajo.

Se utilizó una ponderación de las pruebas para identificar aquellos trabajos que requerían un texto completo y para evaluar la evidencia (CCRSERI 2012).

#### **4.3.2. Informes elaborados por los Estados miembros y otros gobiernos**

Debido a las preocupaciones políticas y otras relativas a los implantes PIP, se han realizado importantes esfuerzos en varios países para evaluar las implicaciones sanitarias de las fugas de implantes y la ruptura del implante. Gran parte de esta importante obra no ha sido publicada aún en la literatura científica. Como consecuencia, el CCRSERI se ha desviado de su práctica habitual de confiar casi exclusivamente en la literatura publicada. De particular importancia para este dictamen fue el trabajo llevado a cabo por el Reino Unido y las autoridades sanitarias españolas, suecas, australianas y francesas.

#### **4.3.3. Informes de incidentes recolectados por el IPRAS (Confederación Internacional de Cirugía Plástica Reparadora y Estética)**

La Confederación Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética IPRAS unifica 105 sociedades nacionales de la cirugía plástica. A través de esta red se obtuvieron informes de incidentes sobre el aumento de los índices de ruptura, así como la inflamación local y diseminada en pacientes con implantes PIP. Por otra parte, también se revisaron los datos de una gran serie de explantaciones de implantes PIP, realizados por un solo cirujano plástico en Brasil. Datos adicionales preexistentes del registro nacional de implantes mamarios por ejemplo, de Austria, fueron puestos a disposición a través del IPRAS.

#### **4.3.4. Variabilidad en la calidad de los implantes PIP**

Un reto importante en el análisis de los datos relativos a los implantes PIP es que no parece haber habido variaciones en la calidad de los implantes entre diferentes lotes (véase la sección 5). Esta variabilidad en la calidad de los implantes PIP podría dar lugar a la variabilidad observada de las tasas de ruptura y, posiblemente, el impacto en la salud de las rupturas.

Otro desafío en el análisis de los datos relativos a los implantes PIP es que a menudo los implantes PIP a los que se hace referencia no están bien caracterizados.

### **5. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS IMPLANTES PIP**

Una considerable cantidad de literatura está disponible en el área de caracterización química y física de los geles de implantes PIP. Muchas investigaciones se han realizado sobre las propiedades mecánicas de las envolturas de los implantes PIP en un esfuerzo por encontrar una explicación de las tasas aparentemente altas de ruptura que se vive con los implantes PIP en comparación con otros implantes mamarios. La siguiente sección presenta los resultados de estudios de caracterización físico-químicos de los implantes PIP realizados recientemente.

#### **5.1. Cómo se fabrica un implante mamario de gel de silicona**

Los implantes mamarios rellenos de gel de silicona tales como los implantes PIP se componen de una envoltura exterior rellena de un gel. Tanto la envoltura como el gel se fabrican utilizando el polímero polidimetilsiloxano, también conocido como la silicona.

La envoltura es una membrana delgada - aproximadamente 0,8 mm de grosor - de elastómero de silicona. La envoltura se compone de varias capas. En algunos implantes la capa interna está hecha de un tipo de silicona, que es menos permeable a las moléculas pequeñas (ningún implante es totalmente impermeable). A veces, la capa externa es de textura. La envoltura se cura para formar un elastómero con un alto grado de reticulación entre las moléculas de silicona.

El relleno de gel está fabricado típicamente usando un fluido de silicona de dos componentes. Cuando se combinan en la presencia de un catalizador y se calienta (curado), los dos componentes reaccionan entre sí para formar un gel reticulado ligeramente. Es importante tener en cuenta que no toda la silicona en gel de silicona está unida al gel. Un gel típico de implante mamario consiste en aproximadamente 10% de material reticulado, "hinchado" por fluido de silicona viscoso que es libre de migrar dentro y fuera de la red de gel (Marotta et al, 2002).

Los implantes con la capa de la envoltura interior menos permeable parecen tener ventajas tanto desde un punto de vista químico como físico. La capa interna de la envoltura puede ser suficientemente diferente de los componentes del gel de manera que se dificulta la difusión de componentes (en particular, los componentes de baja masa molar) a través de la envoltura. Las capas externas más permeables tienen mejores propiedades mecánicas y, en la interfaz entre

las capas, una fractura o fisura (una falla) se puede evitar que dañe la envoltura entera (media de seguridad redundante obligatorio). La adherencia suficiente entre las capas es crucial. La adherencia insuficiente conduce a la abrasión que resulta en una cápsula del implante menos resistente.

Las siliconas de la que están hechos los implantes tienen que someterse a una gran cantidad de pruebas para demostrar que son biológicamente seguras. Una vez que están certificadas por las pruebas de laboratorio, el fabricante proporciona las garantías de que están fabricadas de la misma manera cada vez. En el caso de implante PIP el fabricante utiliza materias primas de silicona, que no fueron aprobados para tales geles. Esto no significa necesariamente que los geles eran de calidad inferior o "grado industrial" - sólo significa que la biocompatibilidad de los geles para uso en implantes no había sido verificada y, por tanto, los riesgos asociados no fueron excluidos.

## **5.2. Propiedades de la cápsula de los implantes PIP**

La gran mayoría de los datos de las pruebas publicadas, en particular las publicados por el Departamento Australiano de Salud y Envejecimiento, Administración de Bienes Terapéuticos (TGA) muestran que las propiedades mecánicas de las nuevas envolturas de implantes PIP cumplen los requisitos de las normas internacionales aplicables. Hay informes no publicados de que las propiedades de resistencia a la tracción difieren significativamente entre implantes PIP "texturizados", y "microtexturizados". (Schubert, comunicación personal). El TGA hizo un informe sobre las propiedades mecánicas de textura pero no en envolturas micro-rugosas, porque ese tipo de implantes PIP nunca fueron suministrados en Australia, y por lo tanto no están disponibles para que el TGA haga las pruebas.

La TGA realizó extensas pruebas mecánicas sobre envolturas de PIP - tanto lisas como texturizadas, y fue incapaz de confirmar los hallazgos franceses anteriores de un desempeño más débil de la envoltura/membrana del implante. Sin embargo, las pruebas sobre las envolturas de PIP explantadas llevadas a cabo por el TGA mostraron que la resistencia a la tracción de la envoltura se reduce significativamente. Esto confirma las primeras investigaciones (Brandon et al, 2000 y Marotta et al 2002) sobre el efecto de los lípidos endógenos y otros fluidos corporales en los materiales de que están hechos los implantes mamarios. Tales efectos pueden influir en la permeabilidad de la envoltura, así como el potencial para la ruptura.

Un reciente estudio sueco (Strömberg et al 2012 y 2013) investigó los implantes PIP (roto y no roto) y los implantes que no eran PIP utilizando la Emisión Microscopía Electrónica de Barrido (FESEM) y las técnicas de infrarrojos transformada de Fourier (FTIR). Lo anterior concluyó que "la razón de la falla de la envoltura no se pudo establecer".

En un estudio de recuperación de implantes PIP (Swarts et al, 2013) se llevaron a cabo pruebas de resistencia al impacto de 18 explantes. Dos de los 18 especímenes explotaron durante las pruebas de resistencia de impacto que se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento ISO 14607 (Anexo E.2). Debido a que prueba todo el implante, la resistencia al impacto es mucho más sensible

a las variaciones en la calidad de la envoltura que la resistencia a la tracción (por ejemplo, variaciones en el espesor y defectos introducidos durante la fabricación). Sin embargo, los requisitos de la norma ISO 14607 se aplican sólo a los nuevos, los implantes mamarios acabados (estériles). Está bien establecido que las propiedades mecánicas de las envolturas de implantes mamarios se reducen significativamente una vez implantados. Por lo tanto, el hecho de que algunos explantes no cumplieran con los requisitos de resistencia al impacto de los nuevos implantes, no es un resultado inesperado. Sin embargo, los requisitos deben proporcionar un margen de seguridad suficiente para dar cuenta de la degradación por envejecimiento y las interacciones bioquímicas durante toda la vida útil del producto deseado.

Se ha observado (las actualizaciones de prueba de TGA, ANSM 2013, Swarts et al 2013) que las propiedades clave como el grosor de la envoltura muestran una variación significativa en la muestra y entre las muestras de los implantes PIP. Esta mayor variabilidad podría explicar en parte las altas tasas de ruptura temprana de los implantes PIP.

### **5.3. El contenido: Composición química y propiedades físicas de los geles de implantes PIP**

Todos los implantes mamarios comerciales contienen siliconas de bajo peso molecular que no se reticulan a la matriz de gel. Estos compuestos de silicona de bajo peso molecular son ya sea cíclicos o lineales en la estructura. Como no están unidos químicamente a la matriz de gel, estas sustancias químicas son libres de migrar en caso de rotura de los implantes. Por otra parte, las moléculas de menor tamaño se sabe pueden permear más fácilmente a través de la envoltura del implante.

La cantidad de siloxanos lineales y cíclicos liberados dependerá de:

- la concentración de estos componentes de baja masa molar;
- la tasa de difusión a través de la envoltura - que es amplificada por la hinchazón y disminuida por la presencia de capas de barrera;
- si el implante se rompe;
- la cohesividad del gel (si el implante se rompe). Un gel cohesivo retendrá la forma del implante original y retendrá en su interior la mayor parte del líquido de silicona, incluso cuando se rompe la envoltura.

También se producirá alguna penetración de sustancias del medio circundante en el implante. Un estudio reciente (Beretta et. Al. 2013) identificó la presencia de pequeñas cantidades de colesterol en el gel de un implante PIP explantado. En un estudio clínico, un tercio de los implantes no rotos-resultaron ser de color amarillo (véase también el cuadro 3). Esto se explica por la absorción presumible de sustancias del suero (Chummun y McLean, 2013).

Resultados similares han sido reportados (Nakamura et. Al., 1991) para silicona implantado en los ojos de conejos. Esto indica que, además de la fuga de componentes de silicona a través de la envoltura hay también captación de moléculas lipófilas desde el cuerpo hacia el implante. La relevancia de estas

observaciones para los riesgos de la salud de los implantes mamarios de silicona son todavía desconocidos y necesita más investigaciones.

El TGA de Australia han examinado los implantes PIP explantados y encontrado entre 107 explantes variaciones en la condición del gel.

*Tabla 3: Aspecto de los geles en explantes rotos y no rotos*

<b>Condición del gel</b>	<b>Roto</b>	<b>No roto</b>	<b>Total</b>
Amarillo	45	14	59
Claro	0	31	31
Opaco	5	12	17
No uniforme*	10	15	25
Aceitoso*	27	17	42
Masa única*	5	7	12

\* *Un gel altamente cohesivo es deseable en caso de que un implante se rompa. Los geles altamente cohesivos son uniformes, se encuentran en una sola masa (en lugar de ser en varias piezas) y no tienen una gran cantidad de aceite en la superficie.*

*Nota: Las descripciones utilizadas en esta tabla no son mutuamente excluyentes. En algunos casos más de uno de los términos se utilizan para describir la apariencia del gel. (ref. [http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breast-implants-pip-130211\\_testing.htm](http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breast-implants-pip-130211_testing.htm))*

La experiencia clínica indica que los implantes de otros fabricantes pueden ser claros, amarillos, opacos o aceitosos, pero no no-uniformes. (Hölmich y Eismann-Klein, comunicación personal). Esto proporciona evidencia adicional de la variabilidad entre los implantes PIP. Las observaciones confirman la absorción de moléculas lipófilas en el implante, pero también demuestran que las características físicas de los geles de implantes PIP son variables, lo que indica un pobre control sobre el proceso de fabricación.

La TGA también llevó a cabo pruebas de detección en más de 60 compuestos orgánicos volátiles de interés toxicológico utilizados en la industria. Las pruebas de selección se llevaron a cabo por dos laboratorios independientes en muestras de 10 lotes diferentes de implantes PIP. Ningún compuesto orgánico volátil pudo ser detectado.

El Grupo de Expertos del Reino Unido también organizó un ensayo de los implantes PIP. Se examinaron cinco muestras de los implantes PIP y 6 lotes de otras marcas de implantes mamarios aprobados. Los implantes PIP fueron seleccionados para representar un rango de números de lote y fechas de caducidad. El análisis utiliza FTIR (espectroscopia infrarroja transformada de Fourier), GC-MS (espectrometría de masas de cromatografía de gases) e ICP-MS (espectrometría de masas plasma acoplado inductivamente). Las principales conclusiones fueron que no había evidencia de productos químicos orgánicos o inorgánicos significativos presentes distintos de siloxanos y no había un lote significativa a las variaciones de proceso por lotes en los resultados de la prueba. Sin embargo, la prueba llegó a la conclusión de que en comparación con los geles aprobados, los geles de silicona PIP contenía niveles significativamente altos de siliconas cíclicas de bajo peso molecular. (Ver cuadro 4).

#### 5.4. Siliconas cíclicas en los implantes PIP

Hasta ahora, la atención se ha centrado en tres siliconas cíclicas molares bajas masivas a saber D4 (octametilciclotetrasiloxano), D5 (decametilpentasiloxano) y D6 (dodecametilciclohexasiloxano). Estos productos químicos se refieren a menudo colectivamente como ciclometicona (CCSC, 2010).

Como se mencionó anteriormente, la MHRA del Reino Unido encargó cromatografía de gases / espectroscopia de masas (GC / MS), pruebas en PIP y otros materiales de implante. Las pruebas mostraron que el D4, D5 y D6 están presentes en concentraciones más altas en geles de implantes PIP en comparación con otros implantes mamarios. La TGA también realizó pruebas de GC / MS de los implantes PIP y confirmó que el D4, D5 y D6 están presentes en concentraciones más altas en los implantes PIP que en otra marca de implantes hechas mediante el uso de las mismas materias primas de silicona Nusil™ med3 6300 como las usadas por PIP cuando inicialmente obtuvieron la aprobación del mercado. Los implantes PIP exhibieron cantidades detectables de D4, D5 y D6, mientras que estos productos químicos estaban por debajo de los límites de detección en los implantes en comparación. Posteriormente, el TGA utilizó la presencia de estos compuestos en el gel como un marcador de que el implante había hecho uso de materiales no aprobados. D4 D5 y D6 se detectaron en todos los explantes que se recibieron por el TGA para el examen, pero el método de detección no permiten la cuantificación.

La cromatografía de exclusión llevada a cabo por la TGA determinó que también otros materiales de silicona cíclicos estuvieron presentes en geles de implantes mamarios, no sólo el D4, D5 y D6, en particular, también compuestos mas altos de siloxano cíclicos y sus análogos lineales.

Beretta y Mallaco, (2013) analizaron muestras de gel de unos explantes de PIP y un explante McGhan utilizando GC / MS. Se confirmó altos niveles de D4, D5 y D6 en los geles de ambos tipos de implantes de mamarios, pero también encontraron cantidades de varios otros siloxanos cíclicos y sus análogos lineales.

La Agencia Sueca de Productos Médicos (MPA) llevó a cabo extensas pruebas para cuantificar los niveles de D4, D5 y D6 en PIP e implantes no PIP. Confirmaron el trabajo previo que mostró que todos los implantes contenían bajos niveles de estos siloxanos cíclicos, pero su concentración fue particularmente alta en los implantes PIP con textura. El mismo estudio mostró que los implantes de micro-textura PIP tenían niveles relativamente bajos de D4, D5 y D6.

Los niveles de D4-D6 en gel Nusil med3 6300 (producto incluido en la aprobación de la CE para los implantes PIP) han sido determinadas por las autoridades francesas entre 50 y 70 partes por millón (ppm). Los análisis químicos realizados por el MPA de Suecia y el informe TGA han encontrado las siguientes concentraciones de D4, D5 y D6:

*Tabla 4: Niveles de D4, D5 y D6 en dispositivos de varios fabricantes*

	D4 (ppm)	D5 (ppm)	D6 (ppm)
TGA – PIP*	136	434	474
TGA – Nusil	ND	ND	ND
MPA – PIP2*	124	457	604
MPA – PIP Nusil*	ND	18	30
MPA – Marcas A y B	ND	20	22
MPA – Marca C	30	72	132

**\* TGA probó varias muestras - el resultado medio es citado aquí. MPA probó un nuevo implante y un explante de cada PIP2 y PIP-Nusil; el resultado más alto es citado aquí.**

**\*\* ND = no detectado**

### **5.5. Conclusiones de los estudios físico-químicos en los implantes PIP**

Las conclusiones importantes que se pueden extraer a partir de los estudios sobre las propiedades y la composición de los implantes PIP y cómo esto se compara con las propiedades y la composición de los implantes de otros fabricantes son:

- Las pruebas físicas y mecánicas sugieren que las propiedades de las envolturas de PIP fueron comparables con las de otros implantes y cumplen los requisitos de las normas internacionales. Sin embargo, los investigadores están de acuerdo en que la variación en los parámetros de calidad, como las diferencias de grosor de la envoltura dentro y entre las muestras, es alta en los implantes PIP (actualizaciones de prueba TGA, ANSM 2013, Swarts et al 2013). Esto indica inconsistencias en el proceso de fabricación que podrían explicar mayores tasas de ruptura.
- Hay algunos indicios de que los implantes PIP se sometieron a varias "eras" de producción en el que se hayan podido utilizar gel no autorizado. Por ejemplo, los implantes PIP micro-textura que fueron probados por el MPA de Suecia contenían niveles relativamente bajos de D4, D5 y D6, en comparación con (macro) implantes PIP con textura.
- El aspecto visual relacionado con la cohesión y otros parámetros cualitativos como la claridad y el exceso de grasa es muy variable en los implantes PIP, y de nuevo indica la fabricación inconsistente.

Existe un acuerdo unánime en los datos evaluados que los implantes PIP contienen niveles más altos de los siloxanos cíclicos D4, D5 y D6 en comparación con los implantes PIP hechas con geles autorizados, y los implantes de otros fabricantes en general.

## **6. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS DE LOS IMPLANTES PIP**

### **6.1. Exposición humana a siloxanos**

No hay contaminantes orgánicos o inorgánicos encontrados en la silicona PIP. La atención, por lo tanto, se enfoca en los siloxanos de bajo peso molecular que encontrados en estos implantes. Hay que destacar que la exposición humana a estas sustancias químicas no se limita a los implantes PIP. De hecho, los

siloxanos de bajo peso molecular están presentes en una gama muy amplia de productos de consumo. Los ejemplos incluyen:

- Los cosméticos y otros productos de cuidado personal, donde los siloxanos se incorporan por su antiestático / emoliente / humectante / disolvente / viscosidad / propiedades acondicionadoras/ controladoras del cabello (SCCS 2010);
- Los productos alimenticios, los que se utilizan, por ejemplo, como agentes antiespumantes. Se ha afirmado que el Silicio en la dieta es beneficioso para la salud (EFSA 2011) Se hace notar que un siloxano, monometilsilanetriol, se ha propuesto como un suplemento nutricional (es decir, una forma biodisponible de silicona). Sin embargo, la evidencia hasta la fecha es insuficiente para apoyar este uso (EFSA 2009);
- Otros productos domésticos, tales como de limpieza y agentes para pulir, muebles, electrónica y pinturas. Las propiedades importantes son utilizadas baja tensión superficial, alta estabilidad térmica y una textura suave;

Una estimación en EE.UU. es que del uso de los productos cosméticos sólo las mujeres pueden quedar expuestas a alrededor de 300 mg de siloxanos totales por día (Horii y Kannan 2008). Como consecuencia de estos siloxanos se pueden detectar en los fluidos corporales y órganos humanos (Barnard et al., 1997, Lennart et al., 2005). Especial interés se ha centrado en los tres siloxanos cíclicos D4, D5

y D6. De especial relevancia es el hecho de que un estudio realizado en Suecia de las mujeres normales que nunca habían tenido implantes mamarios, encontró que 11 de los 49 sujetos tenían niveles detectables de siloxanos en la leche materna (Lennart et al 2005).

Una estimación de EE.UU. es que el solo uso de los productos cosméticos las mujeres pueden quedar expuestas a alrededor de 300 mg de siloxanos totales por día (Horii y Kannan 2008). Como consecuencia estos siloxanos se pueden detectar en los fluidos corporales y órganos humanos (Barnard et al., 1997, Lennart et al., 2005). Especial interés se ha centrado en los tres siloxanos cíclicos D4, D5 y D6.

De especial relevancia es el hecho de que en un estudio realizado en Suecia de mujeres normales que nunca habían tenido implantes mamarios, se encontró que 11 de los 49 sujetos tenían niveles detectables de siloxanos en la leche materna (Lennart et al 2005).

## **6.2. Cuestiones que deben abordarse**

Existen nuevos datos sobre las cuestiones clave que deben abordarse a saber:

- ¿Los implantes PIP representan un mayor riesgo para la salud humana en comparación con los implantes convencionales de calidad médica?
- ¿Es posible que la silicona PIP (ya sea el material polimérico o los siloxanos de bajo peso molecular) se asocie con el aumento de la incidencia de reacciones inflamatorias locales que se han reportado con implantes PIP en comparación con los implantes de uso médico? (Nota: el uso de los datos sobre los implantes de otros fabricantes es muy importante a fin de identificar cualquier cosa que parezca inusual sobre los implantes PIP).



A continuación se resumen las conclusiones obtenidas. Estos se basan en gran medida en las opiniones comunicadas por la Autoridad de Salud de Suecia (Läkemedelsverket 2013.), Y los informes de diversos organismos nacionales (incluido el Reino Unido HAMR, y las conclusiones del CCSC en D4 y D5; CCSC 2010). No hay nuevos datos identificados en la toxicocinética del gel, ni sobre sus efectos adversos, por consiguiente, este análisis se centra en las propiedades del D4, D5 y D6.

### **6.3. Toxicocinética**

En el dictamen previo del CCRSERI se analizaron los datos disponibles sobre los efectos generales de los contenidos de los implantes PIP. Aquí, el foco está en siloxanos D4, D5 y D6, ya que se han encontrado en niveles sustancialmente más altos en los implantes PIP en comparación con los implantes producidos con silicona de grado médico.

#### **6.3.1. Captación de D4, D5 y D6**

El D4, D5 y D6 son de bajo peso molecular y son volátiles y lipofílicos con baja solubilidad en agua.

#### **D4**

Dérmica. Modelado farmacocinético de absorción cutánea en voluntarios humanos indicó que el 0,12% y el 0,30% del D4 aplicado fue absorbido en la circulación sistémica para los hombres y mujeres, respectivamente. Para efectos de evaluación del riesgo un valor de 0,5% de la absorción dérmica es apropiado (CCSC 2010).

Oral. El D4 se absorbe más fácilmente cuando se entrega en el aceite de maíz. Otros estudios también indican que la absorción oral de D4 puede ser influenciado significativamente por su sustancia de soporte.

#### **D5**

Dérmica. Modelado farmacocinético de absorción cutánea en voluntarios humanos indico para los hombres y mujeres que 0,05% de D5 aplicado se absorbió en la circulación sistémica (CCSC 2010).

Por lo tanto, en promedio, menos de 1,0% de D4 y D5 aplicado combinado parece ser absorbido in vivo, con la mayoría restante en la piel.

#### **D6**

D6 se prevé que tenga propiedades toxicocinéticas bastante similares a D5.

#### **De Implantes**

Con el fin de tener en cuenta el destino de los siloxanos cíclicos liberados de los implantes es necesario identificar la naturaleza de la cápsula de tejido que rodea los implantes. La cápsula de tejido se produce debido a un patrón de la inflamación crónica proliferativa inducida por el implante de partida con sinovial como la metaplasia de la proliferación de células mesénquimas y terminando con la transformación en una densa fibrosis (Siggelkow et al 2003). Una cápsula madura comprende: en la superficie del implante depósitos masivos de fibronectina debajo de la cual es una sola capa o de múltiples capas de

fibroblastos, macrófagos y células dendríticas de Langerhans-como, junto con proteínas de choque térmico. La cápsula tiende a ser bien vascularizada. A continuación se trata de una capa (s) de tejido conectivo denso (actina más células del músculo liso) (Wolfgang et al., 2004).

Las cápsulas de tejido pueden variar sustancialmente con respecto a espesor y la calcificación en desarrollo (Siggelkow et al 2003).

Cuando un implante derrama o ruptura siloxanos no consolidados incluidos D4, D5 y D6, se liberaran, al menos parcialmente, en el espacio entre el implante y la cápsula fibrosa, que puede contener fluidos (líquido) periprotésica. La cápsula fibrosa, siempre que permanezca intacta, puede entonces actuar como una barrera para una mayor dispersión de siloxanos dentro del cuerpo. No está claro todavía en qué medida esto es una barrera para la migración adicional de D4, D5, D6 o otros siloxanos.

Se tiene que suponer que la ruptura de los implantes PIP se traducirá en la exposición a los siloxanos D4, D5 y D6, aunque la liberación en el cuerpo fuera del compartimento de la cápsula puede ser lento.

### **6.3.2. Metabolismo**

El destino metabólico primario del D4, D5 y D6 es la oxidación. Esto parece estar mediada principalmente por diversas isoformas de la enzima citocromo P450. El dimetilsilanediol y metilsilanotriol parecen ser los principales metabolitos del D4. Vías metabólicas comparables ocurren para el D5 y D6. Estos metabolitos se forman en ratas y en el hombre. También es probable que vayan a ser producidos en sistemas de ensayo in vitro tales como la prueba de Ames con S9 añadido. Además, hay evidencia de un informe que la oxidación / hidrólisis del D4 se puede producir en los ganglios linfáticos mediados por macrófagos (Pfleiderer et al. 1999). La conversión del metabolismo / abiótica de los siloxanos es probablemente poco probable en el fluido periprotésica. Por lo tanto, las estimaciones de la penetración de la cápsula pueden ser confinados a los siloxanos padres.

### **6.3.3. Distribución**

El D4, D5 y D6 tienden a ser más concentrados en la grasa y la piel que en otros tejidos. Esto se debe a su alta lipofilia. En la grasa, los niveles de siloxanos pueden ser hasta 100 veces mayores que en la sangre. Sin embargo, a partir de estudios crónicos en animales no hay evidencia para aumentar la bioacumulación de D4 y D5 con el tiempo (CCSC 2010).

Los estudios realizados en un pequeño número de mujeres con implantes mamarios han encontrado niveles de D4 en la sangre de 79 a 92 ng / ml, y para el D5 de 28 ng / ml (un solo tema). En el tejido adiposo los niveles eran de hasta 1,4 g / g de D4 y hasta 0,74 g / g de D5 (Flassbeck et al., 2003).

Como se señaló anteriormente, todas las mujeres, independientemente de si tienen o no los implantes mamarios, es probable que tengan niveles mensurables de D4, D5 y D6 en sus tejidos. Los estudios realizados en mujeres con implantes mamarios de Flassbeck et al. (2001) mostraron que hubo niveles

detectables de las siliconas en diversos tejidos, incluso varios años después de la eliminación de su implante. Sin embargo, no se hicieron mediciones de un grupo de control relevante.

En otro estudio publicado por Flassbeck et al (2003) se analizaron muestras de tejidos de siloxanos de mujeres a quienes se les había explantado los implantes mamarios de silicona. Siloxanos (D4, D5 y D6) se encontraron en niveles de entre 0,1 y 1,4 g por gramo de tejido.

Sin embargo, hay que señalar que, incluso en mujeres sin implantes mamarios los siloxanos se pueden detectar en varios órganos (Barnard et al., 1997, Lennart et al., 2005) debido a la exposición de siloxanos en los productos cosméticos y de uso doméstico y de otras fuentes (Horii y Kannan 2008).

Se han desarrollado diversos modelos para estimar la distribución de D4, D5 y D6 que podría generar un implante mamario. En el modelo de Reddy et al (2007), se estimó que en el peor caso, el 5,8% de estos productos químicos podría estar disponibles para su distribución en los tejidos. Sin embargo, tendría que ser justificado, ya que no ha sido verificado experimentalmente este valor.

La mayor parte de D4, D5 y D6 que atraviesan la cápsula son propensos a ser limpiados, ya sea a través de la sangre y la linfa o, debido a la naturaleza lipófila de siloxanos, podrían ser depositados en el tejido graso local. El D4 se exhala intacto rápidamente debido a su bajo coeficiente en la sangre: partición de aire resultando en la exhalación de aproximadamente 80% (CCSC 2010). Para el D5 al entrar en la circulación, la combinación de propiedades - alto aclaramiento metabólico y la baja en la sangre: la partición de aire sirve para prevenir la bioacumulación significativa de este compuesto a pesar de su tendencia a ser almacenado en los lípidos en el cuerpo después de todas las vías de exposición (CCSC 2010) .

#### **6.3.4. Aclaramiento**

En los estudios con roedores, la eliminación es bastante rápida de la sangre, pero mucho más lento de los tejidos grasos. La exhalación parecía ser una ruta relevante y principal de aclaramiento de D4 y D5, una consecuencia de un bajo coeficiente de partición de sangre / aire. Los metabolitos polares han mejorado la solubilidad en el agua y por lo tanto se excretan principalmente por vía urinaria (CCSC 2010).

Con respecto a la salud del niño de pecho, los niveles de siloxanos en la leche materna necesitan ser considerados. Un estudio sueco de 2005, realizada por el Instituto de Investigación Ambiental de Suecia, como parte de un programa nacional de detección, midió los niveles de siloxanos D4, D5 y D6 en la leche materna de 49 mujeres sin ningún tipo de implante mamario (Lennart et al. , 2005). Los niveles máximos encontrados en 11 de las 49 mujeres han sido los siguientes: D4, 10 g / l; D5, 4,5 g / l; D6, 4,8 mg / l. El nivel más alto de siloxanos en total registrado fue de entre 13 y 14 g / l (13-14 ppb).

En 1998 (Semple et al., 1998) y en una revisión de 2007, (Semple 2007) las mujeres con implantes mamarios (pero no los implantes PIP) se compararon con

las mujeres sin implantes. Se encontró que los niveles medios de silicona no difirieron en ya sea la leche materna ( $55 \pm 35$  y  $51 \pm 31$  ng / ml, respectivamente) o en la sangre ( $79 \pm 87$  y  $104 \pm 112$  ng / ml, respectivamente). No hubo información sobre el estado de la rotura de los implantes mamarios de silicona. Estos datos proporcionan una prueba más de que las mujeres sin implantes mamarios tienen niveles de siloxanos en sus cuerpos que son similares a los de pacientes con implantes mamarios. En el mismo estudio se observó que el nivel de silicona medio medido en la leche comprados en la tienda de vaca fue 709 ng / ml. Los niveles de silicona en fuentes alternativas de nutrición infantil fueron mucho más altas. En 26 marcas de fórmula infantil disponibles comercialmente los niveles de siloxanos fueron tan altas como 4402 ng / ml (Semple et al., 1998). También en estudios encargados por el Reino Unido MHRA niveles significativos de siloxanos se encontraron en una muestra de leche de vaca (HAMR 2012c).

En cuanto a la silicona en la leche materna de una mujer con implantes PIP rotos, sólo en un caso se ha reportado (MHRA 2012c): Una sola muestra de la leche materna se obtiene de un donante en periodo de lactancia con implantes PIP rotos. La muestra se analizó para la presencia de siliconas totales, incluyendo siloxanos de bajo peso molecular. Aunque el método de la prueba no fue validada, y por lo tanto pueden carecer de precisión, el nivel de siliconas totales fue de menos de 100 ng / ml (equivalente a menos de 100 partes por mil millones [ppb]). Este valor no es muy diferente al de la leche de vaca y más bajo que los resultados para varios suplementos de nutrición infantil. Sin embargo, no hay conclusiones fiables que se pueden derivar de un único caso, en particular, faltan datos importantes tales como la cantidad de silicona que se filtró y la duración de fuga persistente.

Con respecto a la toxicocinética se puede concluir que el D4, D5 y D6 no traspasan fácilmente las membranas biológicas. Los siloxanos que son absorbidos tienden a concentrarse en los tejidos grasos. El destino metabólico implica la oxidación a metabolitos más polares y solubles en agua. Aunque no se ha estudiado específicamente, no hay ninguna razón para suponer que otros siloxanos tengan diferentes propiedades toxicocinéticas a los de D4, D5 o D6.

#### **6.4. Propiedades toxicológicas de siloxanos**

Las pruebas realizadas por AFSSAPS (Agencia Francesa de sécurité sanitaire des produits de santé) en 2010 mostraron la ausencia de citotoxicidad celular por la silicona PIP. Más recientemente pruebas de citotoxicidad encargados por TGA (Administración de Bienes Terapéuticos de Australia) han dado el mismo resultado negativo. Las pruebas de citotoxicidad adicionales encargados por el MHRA (Agencia reguladora del Reino Unido de Medicina y productos para el cuidado de la salud) también fueron uniformemente negativas.

##### **6.4.1. Citotoxicidad, irritación e inflamación**

En 2010 AFSSAPS informó que la silicona PIP fue positiva (piel que se muestra potencialmente irritante) en un ensayo a un conejo en el que se administró el material de prueba intradérmica.

Más recientemente, el TGA encargó dos estudios independientes, uno realizado en Australia y un segundo en Europa. En ambos casos, todos los lotes de

material de prueba, incluyendo extractos orgánicos y acuosos de silicona PIP y envolturas de implantes PIP, fueron uniformemente negativas para la actividad irritante. La conclusión, basada en todos los datos disponibles, fue que la silicona de los implantes PIP no tenía la posibilidad de causar irritación de la piel. Desde entonces, la MHRA encargó un ensayo adicional o separado, en vitro de la irritación de la piel y también fue negativo.

Cuando se probó individualmente el D4, D5 y D6 parecieron ser no irritantes en las pruebas estándar.

Sin embargo, en un estudio (Pfleiderer et al 1999) 1 ml de una emulsión acuosa de una mezcla de siloxanos cíclicos que se describe como predominantemente D4, en una concentración de 9,6%, se inyectó en el músculo del muslo de ratas ya sea como una única administración o repetida. Expresado como ppm o en términos de mg / kg de peso corporal al nivel inyectado es dos órdenes de magnitud superior a la que podrían derivarse de un implante mamario roto. En ese estudio, se observó citotoxicidad local y presencia de siloxanos detectado en el nodo linfático de drenaje. La relevancia clínica de este a la posible situación en la que D4 podría ser liberado de un implante PIP debe ser evaluado teniendo mucho cuidado en cuenta los siguientes factores:

- las dosis son muy diferentes;
- la inyección de un gran volumen de fluido en un músculo puede por sí misma provocar efectos adversos;
- en contraste con las condiciones experimentales en estudio de Pfleiderer et al. (1999), después de una ruptura del implante los siloxanos tienden a permanecer en el gel. Por lo tanto, no se espera que los tejidos de repente sean expuesto a una dosis alta;
- el modelo de rata utilizado no ha sido validado. La inyección de un ml de una emulsión acuosa relativamente inestable en el músculo del muslo podría provocar un efecto adverso, independientemente de su componente lipófilo;
- la naturaleza y los niveles de contaminantes en la preparación utilizada no eran determinados;
- basado en la falta de signos clínicos y la falta de toxicidad local (lesiones de la piel calificadas de acuerdo con Draize), un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 960 mg / kg de peso corporal se encontró en un estudio de dosis repetidas en conejos con la aplicación dérmica de D4 durante 28 días.

Se puede concluir que el D4, D5 y D6 son, como máximo, muy débiles irritantes.

#### **6.4.2. Genotoxicidad**

Los estudios encargados por la MHRA y AFSSAPS en 2010, junto con los realizados por Dow y otras compañías (citados en CCSC 2010), han demostrado que la silicona PIP carece de potencial genotóxico. Las pruebas adicionales de genotoxicidad encargados por la MHRA en 2012 también fueron negativas.

#### **6.4.3. Conclusiones sobre los efectos de una liberación aguda**

En conjunto, estos datos proporcionan una evidencia convincente de que la silicona derivada de los implantes PIP, y siloxanos D4, D5 y D6 no son

genotóxicos y no tienen el potencial de causar cualquier citotoxicidad celular o irritación de la piel.

Los datos resumidos anteriormente no revelaron propiedades tóxicas agudas de siliconas derivadas de los implantes PIP o de los siloxanos D4, D5 y D6.

Por otra parte, estos datos muestran que los siloxanos sólo muestran una muy baja toxicidad aguda tras la exposición por administración vía oral, cutánea o por inhalación. También causan irritación de los ojos o la sensibilización de la piel.

#### **6.4.4. Toxicidad crónica y estudios de carcinogenicidad**

No obstante, es conveniente considerar también la toxicidad crónica de siloxanos y si el aumento de sus concentraciones en implante de silicona PIP representa un riesgo para la salud.

En este contexto, es importante reconocer de nuevo que los siloxanos se utilizan en una amplia variedad de aplicaciones, incluyendo: selladores, pinturas, cosméticos y productos de cuidado personal, ceras y pulimentos, textiles, recubrimientos de papel, fluidos mecánicos y otros. Tales exposiciones colectivamente pueden dar lugar a niveles detectables de siloxanos en el cuerpo. Así, en 2005 los resultados del Programa Nacional de Detección de Suecia fueron publicados por el Instituto de Investigación Ambiental de Suecia, y como parte de ese estudio que se centró en siloxanos, se analizaron muestras de leche materna de 49 mujeres no seleccionadas y no identificadas. En once de las 49 muestras se encontró que contienen niveles detectables de uno o más de D4, D5 y D6 (Lennart et al., 2005).

##### **D4**

El D4 ha sido evaluado en una serie de estudios de toxicidad por diferentes vías de exposición. Los estudios de dosis repetidas, dosis orales y de inhalación relativamente altos, identificaron pocos efectos sistémicos. Los signos clínicos de toxicidad fueron mínimos. Se encontró la ampliación reversible del hígado (hipertrofia) y aumento de fenobarbital como en las actividades de la enzima de metabolización de xenobióticos. Estos efectos se consideran ser una respuesta de adaptación a los xenobióticos, reversible al cesar la exposición y no asociado con manifiesta hepatotoxicidad.

##### **D5**

Se observaron pólipos adenomatosos y adenocarcinomas de endometrio en las ratas expuestas a la inhalación a D5 durante dos años, pero no se observaron después de un año de exposición, o después de un período libre de la exposición de mas un año (Dow 2005). La carcinogenicidad del D5 en ratas después de la exposición por inhalación sólo fue significativa en la concentración máxima de 160 ppm (192 mg / kg de peso corporal). No hay duda de que los tumores uterinos observados son relevantes para los humanos. En cualquier caso se observó carcinogenicidad en ratas con niveles de exposición mucho más altos que podrían ocurrir después de una ruptura de un implante de PIP.

#### **6.4.5. Toxicidad reproductiva**

Se ha informado (Comité Científico de Productos de Consumo, 2005) que la exposición por inhalación de ratas a D4 se asoció con el retraso en la ovulación

y la fertilidad reducida. El "No Nivel de Efecto Adverso Observable" (NOAEL) fue juzgado a 300 ppm por inhalación. Sobre esa base el siloxano D4 se considera a efectos de regulación en virtud de la normativa CLP (Clasificación, Etiquetado y Envasado) como con efectos adversos sobre la fertilidad.

Aunque el D4 muestra muy débil actividad estrogénica en un ensayo uterotrófico de rata (McKim et al., 2001), se cree que la toxicidad reproductiva observada no puede ser atribuible a un receptor directo de estrógeno (ER)-efecto mediado. Más bien se propone que los efectos vistos se deben a que el D4 causa un retraso o la obstrucción del pico de la hormona luteinizante que se requiere para el momento óptimo de la ovulación.

"Se puede concluir que los efectos en la reproducción de D4 en ratas y ratones hembra están relacionados con el desequilibrio del roedor específico en el medio normal de la hormona. Estos desequilibrios son común en roedores y son de escasa relevancia para los seres humanos "(SCCP 2005).

#### **6.4.6. Efectos inmunológicos**

Los Siloxanos no causan sensibilización de la piel. Los estudios en ratas han encontrado que D4 no causa inmunotoxicidad (Looney et al, 1998;. Burns-Nass et al, 2003; Klykken et al, 1999).

Voluntarios humanos han estado expuestos de forma oral o por inhalación, a D4 no habiéndose encontrado efectos pro inflamatorios o inmunotóxicos (CCSC, 2010).

Se puede concluir que la D4 y D5 no son sensibilizantes y no tienen propiedades inmunotóxicas.

#### **6.5. Conclusiones generales**

No se dispone de nueva información sobre la toxicocinética o los efectos del gel polimerizado. Respecto de los siloxanos de bajo peso molecular:

- Los datos están disponibles desde el dictamen del CCRSERI de 2012 sobre los implantes PIP, ya no apoyan la conclusión incluida en este dictamen con respecto a la naturaleza irritante del contenido de los dispositivos de PIP. Esta conclusión se basó en un resultado único, que no podía ser reproducido en las investigaciones posteriores. Ahora se puede concluir que la silicona utilizada en los implantes PIP no es irritante.
- A partir de la evidencia disponible, parece muy poco probable que D4 y D5 causen la inflamación que se informó en algunos pacientes después de la ruptura del implante.
- Los estudios realizados en laboratorio con animales muestran que el D4 y D5 tienen pocas probabilidades de representar un riesgo para la salud con respecto a la salud del paciente y / o la salud del feto o el lactante.
- Las personas, independientemente de si tienen o no un implante mamario, y si está o no intacto, tienen niveles de sangre medibles de D4, D5 y D6 en sus tejidos. Esto es debido a la exposición de siloxanos utilizados en una amplia variedad de aplicaciones. La rotura de los implantes PIP es probable que produzcan un aumento de sangre y / o de los niveles tisulares de D4 o D5, pero

éstos, no obstante, se mantendrán muy por debajo de los niveles que podrían estar asociados con efectos adversos para la salud.

Aunque un número de otros siloxanos presentes en los implantes PIP no se han estudiado específicamente, se supone que su toxicidad no difiere significativamente de la de los siloxanos cíclicos bien estudiados-D4 y D5. Se observa que los siloxanos de cadena larga no están asociados con efectos tóxicos (Nair y Elmore, 2003) Parece muy poco probable, por lo tanto, que los niveles más altos de siloxanos de bajo peso molecular, liberados como consecuencia de una rotura del implante PIP (en comparación con la de otros implantes mamaria), se traduciría en un aumento del riesgo de efectos adversos para la salud.

No hay evidencia convincente de que el riesgo de efectos adversos después de la rotura de los implantes PIP sea mayor que el riesgo después de la rotura de los implantes mamarios de silicona de otros fabricantes. El riesgo general es mayor para implantes PIP debido al mayor riesgo de ruptura.

## **7. RESULTADOS CLÍNICOS**

### **7.1. Resultados del cuestionario CCRSERI**

Un cuestionario fue desarrollado en el alcance del mandato recibido para este dictamen. Ha sido subido en la página web de la Unión Europea desde noviembre de 2012, y se puede acceder en <http://ec.europa.eu/yourvoice/ipm/forms/dispatch?form=PIP2final&lang=en>.

El esquema del cuestionario se puede ver en el Apéndice 1 El objetivo del estudio es recoger prospectivamente información sobre todos los tipos de explicaciones.; para los implantes PIP, así como de otros implantes, con el fin de poder realizar comparaciones y evaluaciones comparativas. Desafortunadamente, no se obtuvieron muchas respuestas. La mayoría de las respuestas eran acerca de los implantes PIP. Antes del 23 de abril de 2013, se había recibido la información sobre la explantación de 253 implantes; de ellos 229 eran implantes PIP y 6 implantes Rofil.

Dieciocho por ciento de los implantes PIP y Rofil se rompieron. Los resultados de la encuesta, obviamente, no representaban un informe prospectivo continuo de explicaciones europeas, sino más bien una sub-cohorte arbitraria. El número total de respuestas era demasiado bajo para hacer conclusiones firmes sobre los resultados. Sin embargo, los índices de ruptura PIP parecen estar de acuerdo con los del Reino Unido y los hallazgos franceses (véase más adelante).

### **7.2. Informes de los comités y agencias gubernamentales**

Desde el informe del CCRSERI que se hizo público en febrero de 2012, los informes de las autoridades sanitarias francesas, un grupo de expertos del Reino Unido y de Australia, respectivamente, han sido publicados. Muy recientemente, la Agencia Sueca de Productos Médicos publicó su evaluación.

Los datos preliminares de España también estaban disponibles y fueron incluidos. Los principales hallazgos de estos informes se resumen a continuación. Cabe señalar que en el pasado había menos investigaciones sobre



los efectos adversos de los implantes mamarios. Además, hay menos datos sobre los implantes de otros fabricantes que los que hay de implantes PIP.

### **7.2.1. Datos del Reino Unido**

El Grupo Nacional de Expertos (MHRA 2012) solicitó a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios ponerse en contacto con los principales hospitales y clínicas encargadas de la realización de la cirugía de implante mamario para pedirles que completaran un cuestionario con el fin de obtener información de los PIP y de otras marcas en:

- El número total de mujeres al año que recibieron implantes entre 2001 - 2011;
- Las razones de la explantación, y los hallazgos clínicos en la explantación, de todas las explantaciones realizadas durante el mismo período;
- Las razones de la explantación y los hallazgos clínicos detallados de la explantación para todos los implantes PIP retirados de febrero a mayo de 2012.

Basándose en las respuestas se encontró que aproximadamente 131 000 mujeres recibieron unos 238 000 implantes durante el período de 2001 a 2011, de los cuales 28 000 mujeres recibieron implantes PIP. Los datos no se basan en archivos médicos individuales, sino en estimaciones de los principales hospitales y clínicas. Se han reportado resultados más detallados de 5870 explantes de marca, de los cuales 5.575 tenían una fecha de implante (MHRA, 2012b). Las tasas se calcularon, como un porcentaje de todas las mujeres con cada marca de implante, para:

- Todos los explantes;
- Explantes en que se encontró una falla del implante ('Buscando en el explante', cualquier ruptura ya conocida, hallazgo de ruptura inesperada" derrame significativo en cualquier implante de silicona o la razón en las señales de explantes 'de la inflamación, la fuga de silicona sin evidencia de ruptura');
- Explantes en que se encontraron signos clínicos (cualquiera de 'inflamación del seno o bultos', 'linfadenopatía' en cualquier implante o la razón en las señales de explantes 'de la inflamación, la fuga de silicona sin evidencia de ruptura).

El análisis aproximado de supervivencia se llevó a cabo en los tres tipos de resultados, usando (año-de-explante - año-de-implante) como tiempo de supervivencia, y (2012-año-de-implante) como el seguimiento de los casos que no habían sido explantados.

El grupo de expertos del Reino Unido (MHRA 2012 a, b) llegó a las siguientes conclusiones sobre la base de los datos recuperados:

Tasa de explantes general. Hay poca evidencia de que PIP tenga una tasa global de explante mayor que otros implantes previo a las preocupaciones con respecto a los dispositivos de PIP reconocidos.

Tasa de explante de los implantes PIP con una falla del implante: las estimaciones de supervivencia (o más correctamente: Estimaciones de fracaso) para todos los implantes PIP fueron: 1,2% a los 5 años; 3,1% a 10 - años; esto es alrededor de 4,5 x tasa de otros implantes de marca (RR ~ 4.5). Considerando sólo los explantes de pre-enero 2010 (antes de la atención de los medios), las estimaciones fueron menores, pero conservan el exceso de riesgo de PIP: 0,6%

a los 5 años, el 0,9% a los 10 años, (RR ~ 2.8). Para los implantes de aumento no NHS, el riesgo relativo fue mayor, en torno a 5. Pocos implantes PIP se utilizaron para la reconstrucción del NHS, pero aún así se observó un exceso de riesgo. En general, un riesgo relativo de alrededor de 2-6 es razonable.

Tasa de explantes con síntomas clínicos: Las estimaciones de supervivencia (léase: las estimaciones de fallo) fueron; 0,7% a los 5 años; 1,9% a los 10 años; esto es alrededor de 3-4 x tasa de otros implantes de marca (RR ~ 3-4). Considerando explantes de sólo pre-enero 2010, las estimaciones fueron menores, pero conservan el exceso de riesgo de PIP: 0,4% a los 5 años, el 0,6% a los 10 años, (RR ~ 2.0). Otros subgrupos mostraron un patrón similar a los problemas de los implantes. Un riesgo relativo de alrededor de 2-5 parece apropiado.

El grupo de expertos del Reino Unido (MHRA 2012, a, b) destacó algunas limitaciones importantes:

- el número de implantes es necesariamente aproximado;
- Algunos explantes pueden ser de otros centros y por tanto no se relacionan directamente con los totales de implantes para cada centro;
- El grado de seguimiento se desconoce, y se espera que sea bajo para las clínicas privadas. Por lo tanto los explantes serán generalmente subestimaciones;
- Desde marzo de 2010, la publicidad que rodea los implantes PIP ha llevado a la preocupación y explantes adicionales, especialmente desde diciembre de 2011, y esto podría sesgar los resultados en contra de PIP. Los cálculos se han realizado para las explantaciones pre 2010;
- Los implantes PIP se han utilizado generalmente para el aumento en las clínicas privadas con un seguimiento limitado, y rara vez en los hospitales del NHS para la reconstrucción, que tienden a tener un mejor seguimiento. Esto, en todo caso, sesga los resultados a favor del PIP.

Por lo tanto, no es posible hacer estimaciones precisas sobre la base de los datos disponibles, y se requiere un grado considerable de juicio para interpretar los resultados. Los intervalos de confianza del noventa y cinco por ciento se proporcionan para los riesgos relativos (relación PIP / no-PIP), pero los grandes tamaños de muestra darán una precisión excesiva a los resultados, mientras que la incertidumbre surgen más de las limitaciones en el seguimiento.

El análisis de los resultados en 5870 operaciones de explantes (incluyendo 1565 explantes PIP) identificó lo siguiente (Nota: Todas las comparaciones que se presentan a continuación son estadísticamente significativas al nivel del 0,1%):

- 31,1% de los implantes PIP tenía una falla del dispositivo en comparación con el 4,3% entre los implantes no PIP (RR = riesgo relativo ~ 7.3), que se define como cualquier "ruptura ya conocida", hallazgo de ruptura inesperada" derrame significativo en cualquier implante.
- El 16,9% de los pacientes con explantes PIP tenía signos clínicos en comparación con el 3,7% de los pacientes con implantes no PIP (RR = ~ 4.6), definidos como cualquier "inflamación del seno o bultos", "linfadenopatía";

- No hubo exceso de contractura capsular, hematoma, infección o después de la implantación casos de cáncer de mama entre las mujeres con implantes PIP en comparación con las mujeres con otros implantes.

La restricción de explantes antes de enero de 2010, se realizó sin diferencias importantes en los resultados.

El grupo de expertos del Reino Unido (MHRA 2012 a, b) examinó la prevalencia de problemas clínicos, dividiendo los explantes en los que se realizan por un problema de percepción y los que se realizan por otras razones.

A continuación la Tabla 5 muestra que, si el explante se realizó debido a un problema de implante, no había diferencia entre los implantes PIP y no PIP como en la prevalencia de los signos clínicos. En esos explantes llevados a cabo sin un problema implante percibido, la prevalencia de signos clínicos fue ligeramente mayor en los implantes PIP, pero sólo 6% en comparación con el 2%.

En general, de 264 mujeres con implantes PIP con signos clínicos encontrados en la explantación, 209 (79%) fueron identificados antes de la explantación.

*Tabla 5: La prevalencia de signos clínicos ('inflamación' y / o adenopatías) en explantes de PIP e implantes no PIP, dependiendo de si o no la explantación se realizó debido a un problema percibido*

	Explantación debido a un problema			Explantación no debido a un problema			Todas las explantaciones		
	n	Signos clínicos	%	n	Signos clínicos	%	n	Signos clínicos	%
No PIP	219	67	30.6%	4200	92	2.2%	4419	159	3.6%
PIP	569	209	36.7%	999	55	5.5%	1534	264	17.2%
Radio PIP/NO PIO			1.2			2.5			4.8
95% intervalos			1.0 a 1.5			1.8 a 3.5			1.0 a 5.8

Un estudio prospectivo se llevó a cabo a partir de enero de 2012, pidiendo a los cirujanos reportar los hallazgos durante la cirugía de explante de los implantes PIP. 761 mujeres fueron intervenidas y sus datos están incluidos.

Se han solicitado las razones para la explantación, y si el explante fue por un problema percibido, el 64% tienen un fallo del dispositivo, frente al 23% donde el explante fue solo por ansiedad. Las tasas de los signos clínicos fueron sustancialmente más altas para los explantes debido a problemas percibidos: para los explantes debidos a la ansiedad, sólo el 2% tenía signos clínicos; Para aquellos con un implante fallido que había sido extirpado debido a la ansiedad por sí sola, 11/118 (9%) presentaron signos clínicos en comparación a 90/165 (55%) en aquellas que tenían un implante fallido y se había extirpado debido a un problema percibido ; De las 101 con signos clínicos, 90 (89%) habían sido detectados como un problema antes de la explantación. En resumen, se concluye que, aunque las rupturas silenciosas son comunes, tales rupturas fueron con poca frecuencia asociados con problemas clínicos graves.

*Tabla 6: Resultados en 761 explantes de dispositivos PIP desde Enero 2012*

	Resultado en al menos uno de los implantes eliminado	“solo ansiedad” n=504	“no solo ansiedad” n=257	General N=761	% en solo ansiedad	% en no solo ansiedad	% en general	p
1	Un cierto grado de fracaso del implante (ruptura o hemorragia grave)	118	165	283	23%	64%	37%	<0.001
2	Granuloma de silicona	2	16	18	0.4%	6%	2%	<0.001
3	linfadenopatía axilar	1	31	32	0.1%	12%	4%	<0.001
4	Pérdida de la cohesión	37	107	144	7%	42%	19%	<0.0001
5	Inflamación	33	83	116	7%	32%	15%	<0.001
6	contractura capsular	46	37	83	9%	14%	11%	0.02
7 <sup>a</sup>	granuloma de silicona	5	18	23	1%	7%	3%	<0.001
7b	granuloma de silicona	0	6	6	0%	2%	1%	0.01
7c	Granuloma de silicona de un múltiplo	0	6	6	0%	2%	1%	0.001
8 <sup>a</sup>	Linfadenopatía silicona relacionados - pequeño aislamiento	2	22	24	0,4%	9%	3%	<0.0001
8b	-pequeño múltiple	1	22	23	0,2%	9%	3%	<0.001
8c	-gran aislamiento	1	11	12	0,2%	4%	2%	<0.001
8d	- Múltiplo grande	0	16	16	0%	6%	2%	<0.001
8e	- adherido	0	2	2	0%	0.8%	0.3%	0.11
9	linfadenopatía en otros lugares	0	2	2	0%	0.8%	0.3%	0.11
10	Signos clínicos con el implante intacto (2 o 3)	4	39	43	1%	15%	6%	<0.001
11	Signos clínicos con implante roto (7, 8 o 9)	11	81	92	2%	32%	12%	<0.001
12	cualquier signo clínico (2, 3, 7, 8, 9)	11	90	101	2%	35%	13%	<0.001

Con base en los datos del Reino Unido, las conclusiones clínicas más importantes con respecto a los implantes PIP son:

- Los implantes PIP son significativamente más propensos a la ruptura o fuga de silicona que otros implantes, por un factor de alrededor de 2-6, y esta diferencia es detectable dentro de los cinco años de la implantación;
- La tasa de fracaso de los implantes PIP se estima sobre la base de estos eventos adversos reportados en el 1,2% a los cinco años, pasando de 3,1% a los 10 años. Esto se compara con una tasa de fracaso para otras marcas de implantes de gel de silicona de 0,2 a 0,4% a los 5 años y 0,5 a 1,1% a los 10

años. Sin embargo, la verdadera tasa de fracaso subyacente, incluyendo las rupturas "silenciosas", será mayor que esta;

- Los Implantes PIP tiene de 3-5 veces más probabilidad que otros implantes de dar lugar a signos clínicos locales;

- La tasa de explantes con signos clínicos locales es de 0,8% a cinco años el aumento de 2,1% a los 10 años. Las rupturas "silenciosa" (rupturas que vienen a la luz sólo en la explantación) no están generalmente asociados con estas reacciones locales;

- Los implantes PIP no están asociados con un mayor riesgo de otros problemas clínicos como la contractura capsular, hematoma o cáncer que otros implantes mamarios.

### **Observaciones sobre los datos del Reino Unido**

Se trata de una impresionante colección de datos y el más grande hasta la fecha<sup>2</sup>, tanto en la implantación en todo el país en general y sobre los implantes PIP en específico. Este es también el único informe que incluye datos de referencia de otras marcas de implantes para la comparación. Los datos se obtuvieron a través del contacto con las principales clínicas y hospitales, donde se les pidió que llenaran cuestionarios pre-formados sobre el número de mujeres que recibieron implantes de diferentes marcas durante el período 2001-2011. No se explica en el informe del Reino Unido exactamente cómo los datos retrospectivos se generaron, simplemente que los datos son estimados. Los datos de implantes pueden ser posiblemente más fáciles de obtener mediante una revisión de las listas de la compra de diferentes proveedores. Esto da una estimación aproximada pero razonable, lo que es suficiente para una imagen más grande. No se establece cual grande es el porcentaje de los invitados que participó efectivamente en el suministro de datos.

En cuanto a los datos de explantación, se pidió a los cirujanos las posibles razones de explantación que podrían incluir sospecha de rotura, los signos de reacción local sin rotura aparente, los problemas con el implante contralateral, la apariencia estética, u otras razones. Estas variables son muy específicas y no es posible responder adecuadamente sin la evaluación de las historias clínicas individuales de los pacientes. Puede ser cuestionado si las clínicas y hospitales tienen habitualmente una base de datos para buscar. Algunos pueden, pero otros probablemente no. Por lo tanto, se le debe preguntar cuán válida es esta información? Podría ser el caso, que la recuperación de la información detallada sea una cuestión de los cirujanos involucrados recordando el caso específico, pero tal vez no es el caso de este. Un sesgo de memoria "a favor" de los implantes PIP (el PIP está excesivamente representada) puede ser posible. El grupo de expertos del Reino Unido también discute esto. La validez de los datos es, sin duda, un importante factor de confusión potencial, por más difícil de juzgar par aquellos que no participan directamente en la recogida de datos.

Entre los puntos fuertes de los datos del Reino Unido esta que la información acerca de los implantes PIP se compara con los implantes mamarios de otros fabricantes en el mercado, al mismo tiempo calendario. Con la atención en los PIP es probable que los eventos adversos entre los pacientes con implantes PIP

---

<sup>2</sup> A la fecha del dictamen preliminar (septiembre de 2013)

podrían ser reportados en exceso en comparación con otras marcas de implantes. Un análisis subconjunto basado en los datos antes de 2010 no parece cambiar la imagen, sin embargo, como se trata de datos retrospectivos, un sesgo del informe todavía podría ser significativo.

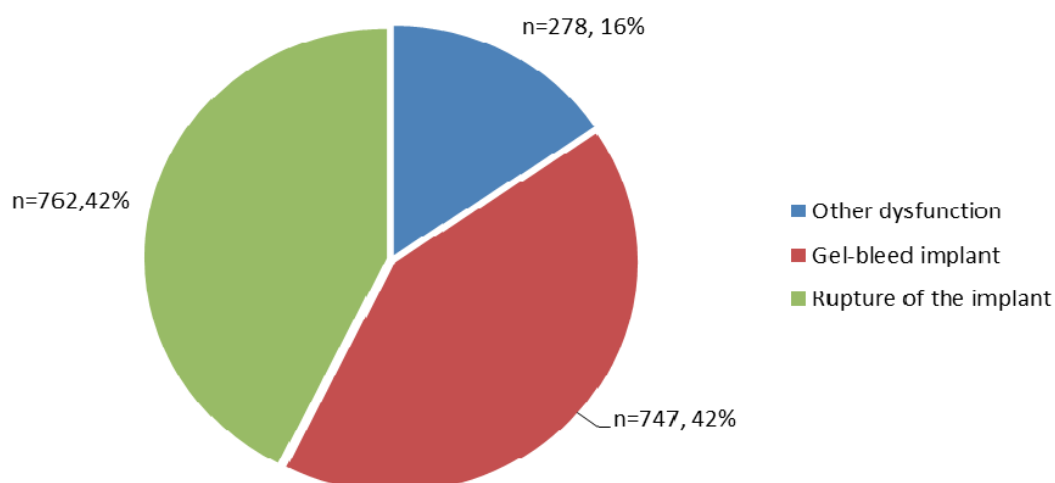
Para la información prospectiva este también podría ser el caso; probablemente no durante el informe, sino más probable durante la observación / examen: saber que un paciente tenía implantes PIP podría ocurrir que el cirujano examinara de forma más atenta los signos de inflamación local, por ejemplo, y por lo tanto sea más capaz de encontrarlo en los receptores de implantes PIP. Sin embargo, el sub-registro es probablemente un riesgo aún mayor, tanto porque este es generalmente el caso a menos que se solicite el registro prospectivo rígido y porque los pacientes se perdieron durante el seguimiento.

### 7.2.2. Datos franceses

La Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS) y la posterior Agence Nationale de Sécurité du Medicamento et des Produits de Santé (ANSM) ha publicado informes acerca de las mujeres francesas con implantes PIP. El informe de abril de 2013 y el de mayo de 2013 (datos no publicados) es una actualización prolongado de sus anteriores publicaciones basadas en informes de reacciones adversas a la Agencia.

Se estima que 30 000 mujeres francesas tienen implantes PIP. Para mayo de 2013, 16 426 mujeres con 28 276 implantes PIP han retirados sus implantes y sus datos han sido presentados a la ANSM. Se espera un cierto sub-registro y probablemente también los retrasos en la presentación de informes.

4 332 mujeres han sido operadas a causa de los signos y / o hallazgos clínicos. 12 094 mujeres han sido extirpadas de manera profiláctica, es decir, debido a las recomendaciones del gobierno francés del explante todos los implantes PIP. Se indica que el 20% de estas mujeres se descubrió un mal funcionamiento del implante; al 42% se les rompió el implante. En el otro 42% no había derrame de gel. Otro fallo de funcionamiento represento el 16% restante.



**n= 1787 mujeres de 12094 quienes removieron el implante preventivamente o como precaución.**

- otras disfunciones
- derrame de gel del implante
- ruptura del implante

*Figura 1. Número de mujeres con implantes con mal funcionamiento encontradas en la explantación preventiva.*

En general, se encontró que 7 186 implantes de los 28 276 implantes retirados (25,4%) en 5 434 mujeres no funcionaban correctamente. Algunos de los implantes tenían más de un mal funcionamiento; en total se registraron 7 618 fallos de funcionamiento. El defecto más común fue la ruptura del implante, que fue visto en el 15,5% de todos los implantes en el estudio, seguido de derrame de gel (7% del total de los implantes). En el 1,6% de todos los implantes se observó un cambio del color del implante. El 0,9% de todos los implantes, se doblo o se encontró una rotación, y en el 0,4% de todos los implantes se refirió a otros problemas de funcionamiento. La ruptura y el derrame de gel representaban el 84% de los fallos de funcionamiento entre los implantes PIP.

La mayoría de las rupturas se encontraron entre los implantes de 5-6 años de edad. La edad mediana a la ruptura del implante fue de 5,9 años y la mediana del tiempo después de la implantación de un tratamiento para los síntomas o signos fue de 5,9 años.

En total, se encontraron 4 670 reacciones adversas entre las 2 883 mujeres (17,6% de todas las mujeres del estudio). En general, por cada mama, se mostraron reacciones locales donde había 4 670 reacciones en 28 276 explantes (16,5%). Las reacciones se enumeran a continuación:

*Tabla 7: Categorías de efecto. Los porcentajes se calculan a partir de las 16.426 mujeres de estudio y 28.276 explantes*

Naturaleza del efecto indeseable	N= 4.670 en 2882 mujeres		
	Numero	% mama	% mujer
Contractura capsular de grado 3 y 4	2.153	7.6%	13.2%
Siliconoma, linfadenopatía	1.248	4.4%	7.6%
Seroma / derrame	532	1.9%	3.2%
Inflamación o infección	383	1.4%	2.3%
Otro	254	1.3%	2.2%

Un número de mujeres (~ 2000) tenían rotura de los implantes, pero sin efectos adversos aparentes.

Se informó de un total de 70 casos de cáncer de mama en mujeres con implantes PIP, y un paciente murió de LACG (linfoma anaplásico de células grandes). No se han reportado nuevos casos de LACG. Este número no se considerará excepcional ya que un cierto número de los cánceres de mama se pueden encontrar entre una población femenina tan grande. El Instituto Nacional del

Cáncer de Francia ha sido consultado y ha coincidido en la interpretación anterior: no hay datos, hasta la fecha<sup>3</sup>, de evidencia de ningún riesgo adicional de LACG o adenocarcinoma de mama vinculado específicamente a con las Prótesis PIP, en comparación con otros implantes.

La ANSM confirma su recomendación de la extracción profiláctica de los implantes PIP.

**Observaciones sobre los datos franceses:**

Los datos franceses representan la muestra más grande para el aviso del incidente real. Antes de marzo de 2010, la presentación de datos era de cirujanos enterados del incremento de los problemas con los implantes PIP. Después de la decisión oficial de prohibir la comercialización, la venta y el uso de los implantes PIP, el 30 de marzo de 2010, la notificación de los resultados adversos en los receptores de PIP aumentó, y desde diciembre de 2011 cuando el Ministerio de Salud de Francia aprobó y recomendó la explantación de los implantes PIP, los datos de las explantaciones han sido numerosas. Para mayo de 2013, cerca de 16.500 mujeres se han sometido a una operación y se han removido sus implantes PIP.

La recuperación de datos de explantes es impresionante. La categorización de los fallos en el análisis francés es diferente, por ejemplo, a la categorización del Reino Unido, lo que hace que las sean comparaciones algo difíciles. Los pacientes se estratifican de acuerdo a:

A: "signe d'appel", es decir, si había signos clínicos y / o si en la ecografía u otro examen de imágenes se encontraron indicaciones de la ruptura del implante

B: no hay signos o hallazgos, las mujeres fueron operadas por la recomendación de las autoridades sanitarias de explantar todos los implantes PIP.

No está claro a partir de los datos, cuántas de las que tuvieron una ruptura ecografía diagnosticada tuvieron o no signos clínicos. La inclusión de los pliegues y las rotaciones como un mal funcionamiento del implante podría argumentarse probablemente más a menudo debido a la creación de bolsillo, como un problema quirúrgico o tal vez un problema debido a la contractura capsular, pero no en sí mismo un problema con el implante. En línea con esto, la contractura capsular es una complicación bien descrita para todas las cirugías de implantes y también se encontró en otras marcas de implantes, pero también podría ser más pronunciada en el caso de irritación local. En las conclusiones del Reino Unido, los implantes PIP no representan más contracturas capsulares que los otros implantes examinados. La contractura capsular puede ser una respuesta a la inflamación local, pero muchas causas diferentes se han sugerido, de que la infección subclínica con la formación de biopelículas es probablemente la causa más importante (véase más adelante, sección 7.2 Otras condiciones, Actualización sobre contractura capsular). Incluir esto en efectos adversos debido a los implantes PIP de calidad inferior puede no estar justificado y se puede empañar la imagen.

---

<sup>3</sup> A la fecha del dictamen preliminar (septiembre de 2013)



Entre 20% de las mujeres profilácticamente explantadas, se encontró un mal funcionamiento del implante y / o signos clínicos de inflamación. Las rupturas de implantes y otros fallos de funcionamiento y los efectos adversos se encuentran en todos los grupos de edad de los implantes, sin embargo el tiempo de implantación media fue de 6,4 años y 6 años, respectivamente.

Se puede concluir que la tasa global de eventos adversos con implantes PIP, que se encuentra al corriente en el material francés fue del 16,5% (4 670 en 28276 explantes). Si se resta la contractura capsular (n = 2 153), esta cifra será del 8,9% por cada mama (2 517/28 276) o el 15,3% por mujer (2.517/16.426). Cualquier mal funcionamiento del implante (incluyendo la rotura) se encontró en el 25,4% (7 186/28 276) de los implantes; 15,6% estaban rotos (4.406 de 28.276) en el momento de la cirugía. Estos resultados son 5-8 veces mayores que las cifras del Reino Unido. Como se informó en la opinión 2012 del CCRSERI sobre los implantes PIP (página 35), las complicaciones locales entre las receptoras de silicona de implantes de mama generalmente oscilará entre el 17% -36%, y por ejemplo, en el estudio principal de la FDA sobre los implantes Allergan, el 15% de las mujeres del estudio tenían una contractura capsular después de 6 años de implantación (Lanza 2007). En un estudio paralelo sobre los implantes de Mentor, el 8,1% de las mujeres tuvieron significativa contractura capsular después de 3 años de implantación (Cunningham 2007). La probabilidad de contractura capsular aumenta generalmente con el aumento del tiempo de implantación (Hölmich, 2007).

Los números de adenopatías y siliconomas (7,6%) son difíciles de comparar en poblaciones similares con implantación relativamente a corto plazo, ya que esto no se ha informado de forma coherente. En un estudio de resultados a largo plazo, 21% y 6% de las mujeres tenían linfadenopatía bilateral y unilateral axilar, respectivamente, 2% tenían granuloma de silicona después de una media de 19 años de implantación. (Hölmich, 2007) En otro estudio que también involucra principalmente la primera y segunda generación de implantes, la linfadenopatía regional se encontró en un 25% de los implantes, igualmente distribuido entre los implantes rotos e intactos. El tiempo de implante medio en ese estudio fue de 16 años (rango, 6-27 años) (Hölmich, 2005).

Un proceso judicial contra el propietario y director de la fábrica de PIP está en curso y, como consecuencia cierta información detallada acerca de los implantes PIP y métodos de producción es parte de este proceso y por lo tanto no está disponible en la elaboración de este dictamen.

### **7.2.3. Datos australianos**

Aproximadamente 13 000 implantes mamarios de silicona PIP fueron suministrados en Australia entre 1998 y 2010, y se estima que cerca de 5 000 mujeres con implantes PIP han sido operadas.

El Departamento Australiano de Salud y Envejecimiento, Administración de Bienes Terapéuticos (TGA), ha recogido información sobre la situación de PIP en Australia. Toda la información disponible está publicada en el sitio web de TGA-<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-devicebreast-implants-pip-130211.htm>  
# information-consumers

Tabla 8. Incidencia de la ruptura

Informante	Rupturas confirmadas	Rupturas no confirmadas
Cirujanos	320	10
Pacientes	107	12
Proveedores	24	
Todos los informantes	451	22

La TGA categoriza las rupturas como "confirmadas" si hay información suficiente para identificar de forma exclusiva el paciente, el implante y rayos x u otra imagen de diagnóstico que muestren que la ruptura o rotura fue encontrada durante la cirugía. La información sobre los implantes rotos sugiere que el tiempo medio a la ruptura es de entre 5 y 6 años, aunque un pequeño porcentaje de los implantes se había implantado hasta 10 años antes de que se encontrara roto.

Numero de informes

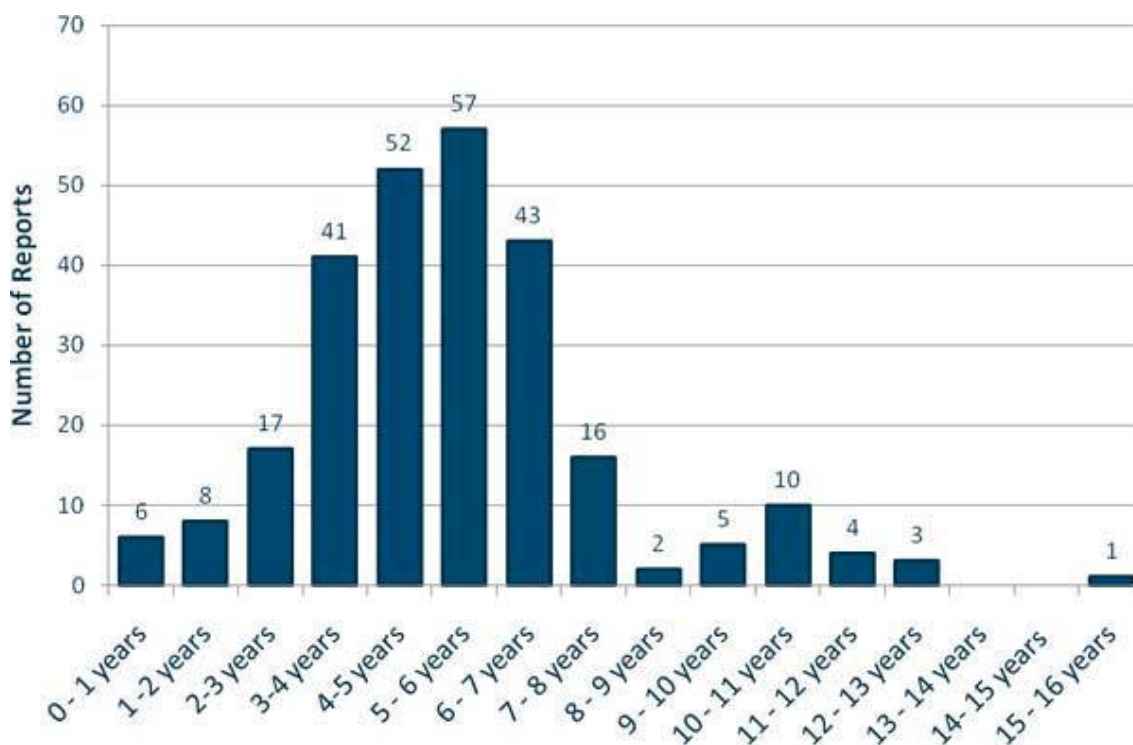


Figura 2. Número de rupturas (en cualquier momento después de la implantación) por año de implantación y % de tasa de ruptura por año de implantación como una fracción de los implantes que se venden en ese año. (Implantes PIP).

# de rupturas confirmadas reportadas a la TGA

rupturas por año implementadas como % del número en ese año

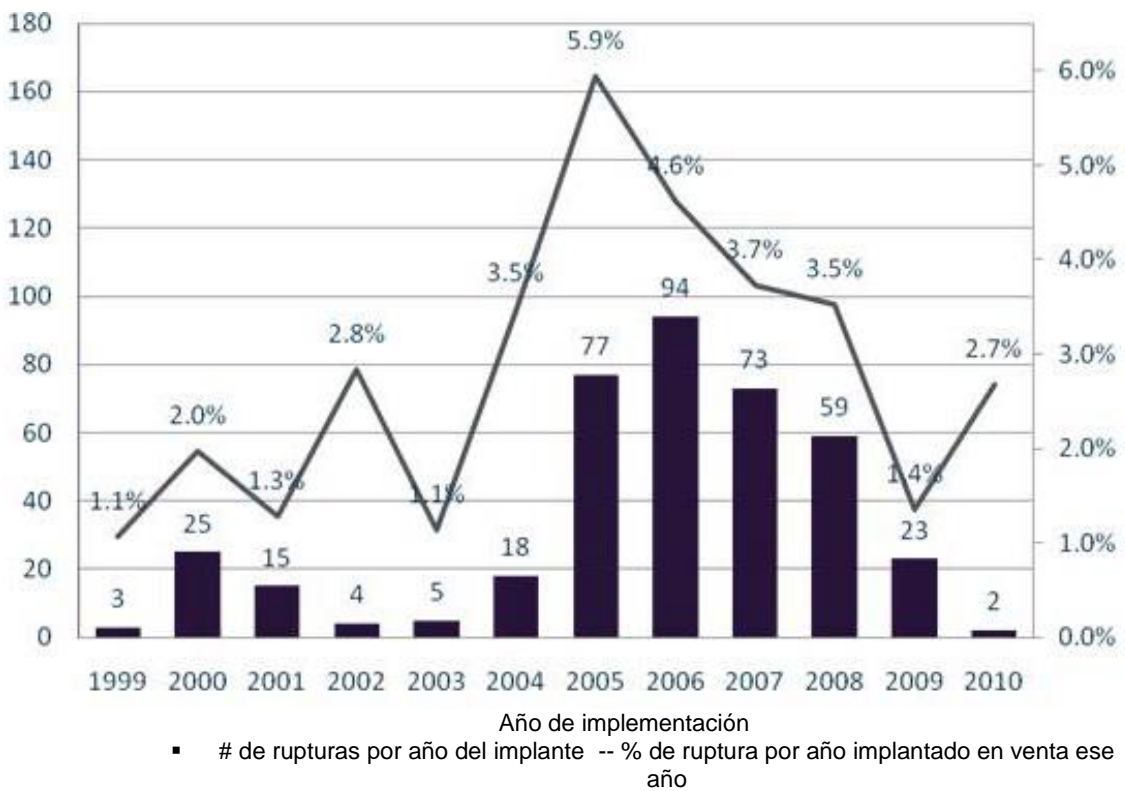


Figura 3. Número de rupturas confirmados para el año de implantación y como porcentaje de implantes que se venden en ese año.

La figura anterior muestra rupturas para un año determinado como un porcentaje de los implantes vendidos por el proveedor en ese año. La venta en un año

determinado no equivale necesariamente al producto que se está implantado en ese año, pero es una suposición razonable.

La TGA no ha publicado información sobre las reacciones locales después de la ruptura de un implante PIP. Seis mujeres australianas con los implantes mamarios han sido diagnosticados con el linfoma anaplásico de células grandes, ninguna de las cuales tenía implantes PIP. El consejo para las mujeres con implantes PIP es similar a las recomendaciones del Reino Unido. Se permite el re-reembolso público por las consultas, las imágenes, etc y / o cirugía en caso de ruptura del implante.

#### **Observaciones sobre los datos australianos:**

Una limitación de los datos de explantes de Australia es que los informes de las rupturas se incrementaron notablemente en 2012 debido a una petición de la TGA a los cirujanos de hacer informes sobre los implantes PIP. TGA no mantiene datos completos de ruptura para todos los implantes mamarios de silicona PIP, incluyendo datos sobre la rotura de los implantes que se hayan producido con anterioridad a la presentación de informes estimados que se produjo en 2012.

Se puede concluir que los implantes PIP no se utilizan ampliamente en Australia y el número limitado de informes probablemente lo refleja. El hallazgo de la mayoría de las rupturas de implantes entre los 5-6 años de edad corresponden con los hallazgos franceses, y también los datos del Reino Unido, donde las rupturas fueron evidentes después de 5 años de implantación.

#### **7.2.4. Datos españoles**

El número estimado de mujeres implantadas con implantes PIP en España es de 18 500, y el número de implantes es de 37 000 (suponiendo todas las implantaciones como bilaterales). Sólo el 4,2% de los pacientes tuvo la implantación en el Sistema Nacional de Salud (<http://www.aemps.gob.es/> - no publicado oficialmente todavía).

El protocolo de explantación de PIP se publicó el 02 de marzo de 2012. Desde el 02 de marzo 2012 hasta el 1 de marzo de 2013, se recibieron 2 671 formularios de explantación en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III, de Madrid. Las explantaciones eran voluntarios en clínicas privadas y en hospitales públicos donde había mujeres de todas las regiones.

Se analizó una muestra de 1.500 formularios (56%), registrando 2 755 implantes. Estos datos sólo se proporcionaron a partir de personas con implantes retirados, y no de los que no se removieron. Por lo tanto, puede resultar la sobreestimación de la tasa de rotura, y la subestimación de la tasa de supervivencia de implantes. En 1037 casos (70%) los implantes se explantaron sin sintomatología anterior, es decir, de una manera preventiva.

En un estudio de 1 500 personas, 376 presentaron ruptura de los implantes; esto significa que los implantes fallaron en 25,6% de los pacientes. Aparte de las rupturas (25,6%), los siguientes resultados se notaron: cambios en el color de relleno (15%), contracturas (3,3%), la acumulación de calcio (1,5%), adenopatías (2,5%), inflamación (0,3%), siliconomas (0,7%).

De los 1 037 pacientes que no presentan síntomas, 70 tenían rotos los implantes, correspondiendo a 6,8%. En general, 70 de 1 500 mujeres; es decir, 4.6% tenían ruptura asintomático / silenciosa. De acuerdo con los datos españoles (no mostrados aquí), la probabilidad de ruptura se estimó en 10% en 5 años, lo que significa que en 100 pacientes con implantes, 10 sufrirían una ruptura de al menos uno de sus implantes durante los primeros 5 años. La posibilidad de ruptura en 10 años se estimó en 45%, lo que significa que en 100 pacientes con implantes, casi la mitad sufriría rotura de, al menos, uno de sus implantes durante los primeros 10 años.

### **Observaciones sobre los datos españoles**

Los anteriores datos reportados al Centro Nacional de Epidemiología incluyen los resultados de un registro prospectivo durante un período muy reciente de un año. Un subconjunto de las explantaciones reportadas se ha analizado hasta el momento. 70% de las explantaciones se realizaron por medidas preventivas, y sin síntomas presentes. En este subgrupo, la rotura se encontró en 6.8% de las mujeres, mientras que la proporción global de mujeres con implantes rotos fue de 26,9%. Como se ha indicado anteriormente, estas cifras están probablemente sesgadas ya que las mujeres con síntomas probablemente son excesivamente representadas entre los que buscan la explantación; pero aún así el 70% fueron operadas por medidas preventivas - una proporción similar a la de Francia. Los hallazgos durante la cirugía también están en concordancia con los datos de Francia en cuanto a rotura de los implantes, pero con un registro mas bajo de reacciones inflamatorias: adenopatías (2,5%), inflamación (0,3%), siliconomas (0,7%).

Una probabilidad de ruptura acumulada de 5 - 10 años, respectivamente, del 10% y el 45% fue estimada. Estas cifras se acercan a los resultados de algunos de los estudios clínicos citados a continuación.

### **7.2.5. Datos suecos**

En junio de 2013, la Agencia Sueca de Productos Médicos (MPA) presentó dos informes químicos clínicos y toxicológicos, así como en su página web, incluyendo una recomendación de explantación profiláctica para todas las mujeres suecas con un implante PIP, incluso para aquellos que eran asintomáticos. Estas recomendaciones fueron una ampliación de las recomendaciones anteriores (evaluación PIP sueca).

El MPA envió cuestionarios a las 12 clínicas, que habían usado los implantes PIP, y para todas las demás clínicas de estética también. Se recibieron respuestas de 11 de los 12 más un adicional de 3 clínicas, donde se retiraron los implantes PIP. La tasa de respuesta a las preguntas específicas variaban mucho y se advirtió que los resultados deben ser interpretados con cuidado.

### **Resumen del informe sueco**

En total, 4 082 mujeres recibieron implantes PIP en Suecia entre abril de 2002 y marzo de 2010. El número total de rupturas denunciados de implantes PIP es de 102 en 88 mujeres, con una tasa de ruptura reportada en las mujeres de 2,2%. Un aumento de la tasa de ruptura no puede estar ligada a los números de lote

en concreto, o para cualquier determinado año de fabricación de los implantes PIP. No ha sido posible identificar un grupo que tenga un mayor riesgo de rotura de sus implantes PIP.

El tiempo desde la implantación de los implantes PIP a la eliminación de un implante roto PIP fue, en promedio, 38 meses. De los implantes PIP rotos que se han eliminado, el 93% fueron retirados dentro de los 5 años de la implantación. Los síntomas más comunes de un implante PIP roto son los ganglios linfáticos inflamados o masas en / alrededor de la axila, el dolor, la contractura capsular y un pecho hinchado. En las roturas para las cuales se dispone de datos, aproximadamente la mitad eran llamadas, rupturas silenciosas, es decir, sin síntomas visibles o experimentados.

Los hallazgos quirúrgicos más comunes en los casos en los que se conocía de antemano que el implante PIP se había roto era los ganglios linfáticos y siliconomas agrandados exudados, cada uno de los cuales era frecuentemente presente (61, 32 y 23%). Estos resultados también se presentaron en los casos de ruptura silenciosa, pero eran menos frecuentes.

Un informe indica no sólo una reacción inflamatoria muy pronunciada alrededor del implante PIP roto, aunque no se pudo establecer la infección, sino también que no había una reacción inflamatoria en el otro lado, donde el implante estaba intacto. Durante las operaciones en los implantes PIP rotos con el acabado de la superficie "TX", el gel con una alta concentración de D4, se observó que había una tasa más alta ( $12/32 = 38\%$ ) de descoloración, exudado viscoso opaco alrededor del implante, en comparación con los implantes PIP con el acabado de la superficie "MX" ( $0/8 = 0\%$ ), el gel con una concentración muy baja o indetectable de D4. Alrededor de los implantes PIP sólo había un líquido transparente y delgado, en la cavidad protésica.

### **Conclusiones suecas**

En marzo de 2012, la tasa de ruptura reportada en las mujeres fue de 1,7%, que fue evaluada para corresponder con el número real de mujeres que habían, en ese punto, sido intervenidas y cuyos implantes PIP habían tenido rupturas. Desde entonces, se han notificado rupturas adicionales, reportando una tasa de ruptura del 2,2%. Esto se determinó como una subestimación de la tasa real, ya que no ha habido ninguna notificación sistemática desde marzo de 2012. No ha sido posible identificar a los grupos que corren un mayor riesgo de rotura.

Según el informe, los implantes PIP pueden causar inflamación local grave. Alrededor de la mitad de las rupturas de PIP que habían permanecido en silencio, no dieron lugar a ningún síntoma. Las rupturas silenciosas también pueden mostrar inflamación local, pero con menos frecuencia. Por otra parte, los implantes PIP que contienen gel de silicona del tipo que contiene una mayor concentración de D4 (octametilciclotetrasiloxano) pueden causar irritación local más grave que los implantes con concentraciones indetectables de D4.

El MPA de Suecia y la Junta de Salud recomienda que las clínicas, que han implantado los implantes PIP, deben contactar a las mujeres e informarles acerca del dictamen y de los riesgos, tanto de mantenimiento de los implantes

PIP como en someterse a una cirugía de explantación / intercambio. Las clínicas que han insertado implantes PIP también deben llevarlos a cabo, incluso como medida profiláctica. En determinados casos puede existir una razón médica para no retirar los implantes.

Los implantes mamarios pueden causar la migración de la silicona, que puede inducir procesos inflamatorios locales o regionales. Este no es un fenómeno específico de PIP, pues se produce con todos los implantes mamarios. La diferencia con los implantes PIP es, que algunos implantes PIP (PIP 2 con gel) contienen grandes cantidades de ciclosiloxanos en comparación con otros implantes mamarios en el mercado. Uno de los ciclosiloxanos, D4, es reclamado por la autoridad sueca como un irritante del tejido y se considera que causan reacciones inflamatorias. El informe sueco afirma que el potencial efecto a largo plazo de una inflamación crónica, inducida por D4, no se puede predecir.

Un posible efecto crónico a largo plazo podría ser un factor de riesgo de desarrollo de cáncer, aunque esto no se ha encontrado con los implantes PIP. No es posible señalar quien tiene implantes PIP con un alto nivel de D4 y quién no. Según el informe, hay un riesgo de que se subestiman las repercusiones sanitarias de D4. MPA ha realizado análisis de laboratorio y una evaluación toxicológica y no ha encontrado ninguna otra sustancia diferente a D4 como una razón potencial para la irritación del tejido local. La hipótesis de que el D4 podría ser la causa de la irritación se fundamenta en un estudio en ratas y el cuadro clínico de un subgrupo de pacientes de las clínicas suecas.

El conocimiento de los posibles efectos a largo plazo de la migración de silicona que contiene el D4 es insuficiente. La mayoría de los implantes PIP se insertaron durante 2005-2010; y los datos a largo plazo, por lo tanto carecen de observaciones y análisis retrospectivos, así como las evaluaciones respecto al riesgo de cáncer realizado por diferentes autoridades sanitarias. En la evaluación de MPA de pros y contras de la explantación profiláctica de los implantes PIP, se concluye que en el caso de una mujer sana sin comorbilidad importante, es aconsejable retirar los implantes antes de que la ruptura ocurra, ya que la operación es más corta y más fácil que una con la presencia de un implante roto.

### **Comentarios sobre el informe sueco**

Los datos de Suecia son pequeños. Incluyen hallazgos en un pequeño subgrupo de mujeres con implantes PIP y sólo se dan pocos detalles. No se nos ha informado sobre el número total de implantes comunicados al MPA, sólo cuántos se rompieron. En cerca de la mitad de los casos la ruptura se quedó en silencio. En comparación con los datos de otros países parece que las rupturas sintomáticas fueron excesivas en el material de Suecia, o en otras palabras, el material está sesgado hacia pacientes sintomáticos, y la proporción global de ruptura es baja de acuerdo con el material de Reino Unido. Sin embargo, como comenta el propio MPA, un gran sub-registro tiene que ser asumido. En la rotura de los implantes se encontraron con frecuencia ganglios linfáticos y siliconomas agrandados exudados (en 61%, 32% y 23%, respectivamente.) Un caso específico con signos graves de inflamación parece haber llevado a la MPA a recomendar la explantación profiláctica de todos los implantes PIP. Además de este caso, se hizo una evaluación de la toxicidad potencial de la D4, basándose

principalmente en los resultados de un documento de 1999 (Pfleiderer et al, 1999) La conclusión de la autoridad sueca de que el D4 es un irritante no esta apoyada por evidencia de peso(ver la sección 6).

El MPA de Suecia y la Junta de Salud ha adoptado el punto de vista de que cualquier riesgo de propagación de la silicona de los implantes PIP debe ser evitado, y la explantación, por tanto debe ser advertida, incluso cuando no se han identificado sustancias tóxicas específicas.

### **7.3. Publicaciones científicas sobre implantes PIP**

#### **7.3.1. Berry y Stanek (2012)**

Berry y Stanek en 2012 informaron los resultados de un estudio de seguimiento de 453 pacientes de un solo cirujano de una clínica del Reino Unido. Todas ellas recibieron implantes PIP entre 2000 y 2005. Todas las pacientes fueron invitadas a un seguimiento y las que respondieron fueron evaluadas mediante ecografía y, si procedía, la explantación quirúrgica. Los autores informaron que el 15,9% - 33,8% de los implantes PIP se rompieron (el número más bajo de los implantes no examinados-estaban intactos y el más alto si la proporción de roturas fue idéntico en las examinadas así como las no-examinadas de la cohorte). Los autores habían operado en el 3,5% de la cohorte de grave contractura capsular. Tres mujeres (0,7%) tenían siliconomas, pero no se reportaron signos de inflamación o de otras complicaciones relacionadas con la ruptura del implante. La tasa de contractura capsular no se consideró elevada en comparación con otras marcas de implantes. Las conclusiones del autor fueron comparables a los análisis del Reino Unido, Francia y Australia donde las rupturas eran prominentes de aproximadamente 5 años de tiempo de implantación.

El grupo de expertos del Reino Unido (2012), ha vuelto a analizar los resultados de Berry y Stanek con el acuerdo de los autores. Ellos encontraron que con el 37% de los pacientes no se pudo establecer contacto y otro 9% rechazo la invitación para el seguimiento. De las restantes, una ruptura se encontro en uno o más implantes en el 35% de los casos. Ellos estiman que la tasa de ruptura a los 10 años después de la implantación podría situarse entre el 18% (si se supone que los que tienen un seguimiento estuvieran todos libres de rotura) y, más plausiblemente, el 31% (en el supuesto de que estos pacientes no observados fueron similares a aquellos con seguimiento ).

Una segunda publicación de los mismos autores Berry y Stanek (2013) ha sido recientemente publicada. Debido a una mayor atención de los medios, 127 pacientes respondieron al seguimiento, ya sea de novo o para contacto adicional, aumentando la cohorte total a 460. Hasta la fecha, 283 de 460 (61,5%) han sido revisados de los cuales 167 han sido sometidos a una ecografía. En total, 163 (35,4%) han removido sus implantes o los han reemplazado. Una supervivencia libre de diez años de ruptura del implante PIP se estimó mediante el análisis de Kaplan-Meier del 60% al 81%, con un 95% de intervalos de confianza de 54-67 y 78-85, respectivamente. (Las dos estimaciones representan los dos distintos escenarios, resumidos más arriba). En otras palabras se puede estimar que 19% al 40% de los implantes PIP se rompieron después de 10 años de implantación. 31,6%. de las mujeres que vinieron debido a la atención de los medios tenían



una ruptura del implante en silencio y, en general, los dispositivos de ruptura se encuentra en el 36,5% de los operados. La ecografía demostró ser muy fiable, con una sensibilidad del 97,3% y una especificidad del 93,1%. más las mujeres que están siendo examinadas por lo tanto aumentan la prevalencia estimada de ruptura, a pesar de que éstas no habían presentado los síntomas. Aún así, el 32,5% de la cohorte no se ha presentado / alcanzado a pesar de la atención de los medios , con lo que los autores concluyen que algunas mujeres tienen una actitud de *laissez faire* hacia sus implantes.

### **Observaciones sobre los estudios de Berry y Stanek:**

Los estudios anteriores son muy importantes y constituyen la segunda mayor serie de informes sobre implantes PIP en mujeres operadas en una sola clínica y con un seguimiento bueno o tan bueno como sea posible. A todas las mujeres que asistieron se les realizó un examen clínico y al 59% de ellas también una ecografía, que en este estudio resultó ser un método muy fiable para determinar la integridad del implante. Así, los datos acerca de la ruptura del implante son muy válidos y las estimaciones relativas de supervivencia a 10 años se han calculado incluyendo los intervalos de confianza del 95%. Al contrario de lo que se podía esperar, la prevalencia de ruptura aumento, cuando mujeres adicionales (renuentes) se incluyeron en el estudio. Una limitación de los estudios es que: la presentación de los resultados de ruptura fue un tanto sumaria y cuando el grupo de expertos del Reino Unido re-analizó los datos del primer estudio, presumiblemente con una agrupación ligeramente diferente, surgieron casi los mismos resultados. Los autores sólo encontraron 3 casos (0,7%) de los complicados donde el implante se rompe con siliconomas y 16 pacientes (3,5%) tenían una contractura capsular Baker III / IV (tejido significativo o muy significativo de la cicatriz alrededor del implante). Una gran proporción de las mujeres tenían ruptura del implante silencioso sin síntomas clínicos, que es muy tranquilizador.

### **7.3.2. Quba y Quba (2013)**

Quba y Quba en mayo de 2013, informaron sobre los resultados de la práctica de un solo cirujano. Presentaron datos de explantes sobre 338 pacientes con 676 implantes; hasta ahora la serie más grande de una clínica. Un subconjunto de 160 se sometió a ecografía antes de la operación y fue altamente eficiente para el diagnóstico de ruptura con una sensibilidad del 90,6% y una especificidad del 98,3%. Los implantes fueron insertados para el aumento estético en el período 1999-2007 y tenían una edad media de 7,8 años (rango 1-13 años). Ciento cuarenta y cuatro implantes (21,3%) se rompieron en 119 mujeres que arrojaron un porcentaje de ruptura de 35,2% por paciente. 29,4% de las pacientes demostró propagación locorregional de silicona a la axila de la exploración, sin embargo, sólo una de ellas necesitó extirpación de los ganglios linfáticos.

Se demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en los índices de ruptura entre los implantes insertados antes de 2003 y los que se insertaron a partir de 2003, con mayores tasas de fracaso en el último grupo (ver la figura a continuación). Los autores creen que esto corrobora la opinión de que la silicona de grado no médico fue utilizada en el último período. También hubo una diferencia significativa en las tasas de ruptura en función de la colocación

de bolsillo de los implantes. Los implantes eran más propensos a romperse si se habían insertado en el plano submuscular en comparación con el plano subglandular (prácticamente el doble de frecuencia).

Desde el papel, a continuación el diagrama de barras y la tabla se han copiado:

**Tasa de ruptura (por paciente y por implante) de los implantes PIP en función de el año de la inserción de 338 pacientes)**

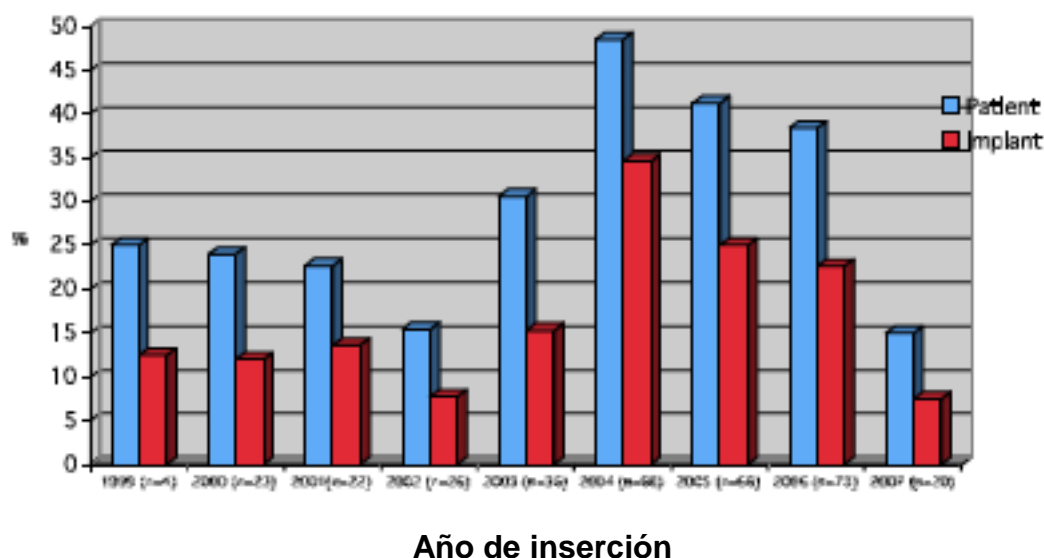


Figura 1. Tasa de ruptura (por paciente y por implante) de los implantes PIP en función de el año de la inserción de 338 pacientes)

**Tabla 4. Comparación de tasas de ruptura entre bolsillos sub-glandulares y sub-pectorales.**

Posición del implante	Pacientes (n)	Periodo de observación (años)	Tasa de ruptura/paciente (%)	Tasa de ruptura/paciente (%)*
sub-glandulares	145	8.1 (rango 2-13)	26.2	14.8
sub-pectorales	193	7.5 (rango 2-12)	42.0	26.1
Total	338	7.8 (rango 1-13)	53.2	21.3

- **P,0.001 (valor de chi cuadrado 12.698 para la ruptura por implante de bolsillos subglandular y subpectoral)**

#### **Observaciones sobre el estudio de Quba y Quba:**

Este estudio a gran escala y estrictamente reportado confirma la elevada proporción de ruptura de los implantes PIP con cifras muy similares a las de otros estudios clínicos mencionados en esta sección. También agrega nueva evidencia importante acerca de que la durabilidad del implante ha cambiado a lo largo de los años; los implantes de antes de 2003 tenían la mitad del riesgo de ruptura que los de después, incluso con un seguimiento más largo; presumiblemente debido al proceso de fabricación y tal vez la introducción de silicona de grado no médico, aunque esto es especulativo. Curiosamente, también se encontró que los implantes en la posición submuscular tuvieron casi el doble de riesgo de ruptura en comparación con implantes subglandulares. Los informes anteriores relativos a otras marcas de implantes han sido un tanto

contradictorios, con un poco de búsqueda de más rupturas entre los implantes subglandulares (Feng 1999) y otros más con la posición sub-muscular (Brown 2000, Hölmich 2001). Se puede especular que el movimiento continuo del músculo pectoral inducirá grietas desgaste y desgarro en la membrana del implante como responsable del mayor número de rupturas en los implantes en esta posición. Es de destacar, que no se informaron reacciones inflamatorias, además de la acumulación de silicona en los ganglios linfáticos regionales en alrededor de una cuarta parte de los pacientes. Esto está estrechamente asociado con la ruptura del implante, pero sólo en un caso fue sintomático de modo que el paciente tuvo que ser operado por la condición.

### **7.3.3. Maijers y Niessen (2012,2013)**

Maijers y Niessen (2012, 2013) han publicado dos informes sobre su experiencia con PIP en una clínica privada holandesa. Todas las mujeres (n = 475) operadas, para el aumento estético de mama con implantes PIP en 2000 y 2001, fueron invitadas a un examen clínico. Ciento sesenta y cinco mujeres vinieron para una visita de seguimiento; de los cuales 112 fueron elegibles para su inclusión en el estudio, que comprendió un examen clínico y un examen de resonancia magnética. Los datos del primer estudio que incluyen los resultados de la resonancia magnética mostraron que al menos un implante se encontró roto en 37 de las 112 mujeres (33%), la edad media de implante fue de 112 meses (rango, 111-133 meses) y todos los implantes eran implantes redondos de textura PIP. La prevalencia puntual de 10 años de la ruptura fue de 24%. No hubo diferencia en la proporción de rotura de los implantes de 2000 y 2001!

Doce de las 112 mujeres tenían signos físicos de ruptura (asimetría, ganglios palpables en la axila, el cambio en la forma, tamaño o consistencia), pero la ruptura sólo se encontró en la mitad de estos casos en la RM. De las 100 mujeres sin síntomas, la rotura se encontró en 31. Los autores concluyeron que los implantes PIP examinados tienen mayor prevalencia de ruptura que los implantes nuevos comparables, que han reportado prevalencias de ruptura en torno al 8-17% después de 10 años de seguimiento, pero son comparables con las prevalencias de ruptura que se encuentran entre los implantes de mayor edad.

En el estudio posterior (Maijers y Niessen, 2013) en la misma cohorte, a todas las mujeres con al menos un implante PIP roto se les ofreció la cirugía. Este estudio informa sobre los hallazgos de la cirugía. Treinta y cuatro de las 112 mujeres (30,4%) informaron síntomas pre-existentes en 54 implantes (33,7%). Las quejas mencionadas fueron: dolor o sensación de ardor por 20 mujeres y cambio de tamaño, forma y / o consistencia del implante en 9 mujeres. Cuatro mujeres tenían una masa palpable en la mama o en la axila. Ninguno de los síntomas les había llevado a pedir la consulta en la clínica. De los 171 implantes en los que las mujeres reportaron quejas preexistentes, la RM encontró una ruptura en 40 implantes (23,4%) en comparación con 14 (26,4%) en el grupo sintomático.

A treinta y siete mujeres con al menos un implante roto se les ofreció explicaciones. Se encontraron una sensibilidad del 89,7% y una especificidad del 51,9% de los resultados de la resonancia. Un líquido de color lechoso también se encontró en algunos implantes rotos, y un cambio en la consistencia del gel y

color se observó típicamente en los casos en que se rompió la envoltura. La capsulectomía se realizó en 10 mujeres, y el tejido se examinó histológicamente. Se encontró tejido fibro-adiposo con la reacción histiocítica, deposición de silicona y en un caso células grandes. No hubo ningún caso de malignidad ni casos de crecimiento bacteriano.

#### **Observaciones sobre los estudios Maijers y Niessen:**

Los estudios mencionados por Maijers y Niessen son muy valiosos. Cabe señalar que se encontraron con una alta prevalencia de roturas de implantes PIP, tanto entre los implantes insertados en el 2000 como en el 2001, sin embargo, las mujeres con implantes rotos, no eran más propensas a tener síntomas en su mama. Además en la rotura de los implantes con membranas algunas veces casi desintegradas, no se identificó ningún hallazgo inesperado durante la cirugía. Aunque algunas mujeres tenían síntomas como una sensación de ardor o dolor en el pecho, pero esto era sólo en la mitad de los casos asociados a la ruptura del implante ya que en la mayoría de las rupturas se encontraron en mujeres asintomáticas.

Estos estudios se realizaron de una manera rigurosa y se realizaron antes de la gran atención de los medios sobre los implantes PIP. Los resultados son por lo tanto probablemente pertinentes. La principal limitación es que la mayoría de las mujeres invitadas no pudieron ser localizadas y / o habían decidido no participar. Al igual que en otros estudios similares, no es probable que las mujeres con los síntomas más graves decidan no participar en un estudio de seguimiento de esta naturaleza. Sin embargo, las mujeres que habían tenido sus implantes removidos en otras clínicas antes del estudio no serían elegibles para la participación, y esto podría sesgar la población de estudio de los pacientes saludables.

La validez de la RM, en la especificidad concreta, resultó ser más baja que en la mayoría de los otros estudios recientes, sin embargo, esto puede ser explicado por que una gran proporción de los implantes con gran derrame de gel resultaron ser falsos positivos. Clínicamente, esto probablemente no era un problema, ya que un dispositivo con un gran derrame de gel podría ser percibido como casi tan fallido como un implante roto. Además, como los autores señalan acertadamente, los estudios de resonancia magnética anteriores tienen en la mayoría de los casos implantes de gel menos cohesionada, donde es previsible el diagnóstico de rotura más fácilmente y ningún estudio ha evaluado la precisión de los implantes de gel muy cohesionadas; es decir, los implantes contorneados.

Las conclusiones de los estudios holandeses están en concordancia con los estudios del Reino Unido antes mencionados. Si los implantes antes de 2003 son de hecho más sólidos como sugiere Quba y Quba, esta cohorte holandesa representa una muestra de los implantes PIP más sólidos donde al menos un cuarto se rompió después de 10 años de implantación.

#### **7.3.4. Otros estudios sobre implantes PIP**

Chummun y McLean (2013) acaban de publicar su experiencia con una cohorte de 49 pacientes del Reino Unido operadas con implantes PIP durante el período 1999-2008, con la mayoría (n = 24) de las cirugías realizadas en 2005. Cinco

pacientes interrumpieron el seguimiento. De las 44 pacientes restantes, 35 eran asintomáticas, 2 pacientes tuvieron una cápsula Baker III / IV. Cuatro pacientes (9%) tenían linfadenopatía axilar, que mostro ser linfadenitis de silicona. Una paciente presentó un bulto en el pecho y un paciente se quejó de dolor de pecho. Una paciente tuvo un seroma de 800 ml en el momento del examen. Treinta y nueve pacientes querían explantación; 18 debido a la ansiedad y el 15 por ruptura silenciosa que se encuentra en análisis, las restantes tenían síntomas donde: 3 consideraron haber tenido un cambio en su apariencia estética de mama, 2 se quejaron de los ganglios axilares palpables y un paciente tenía un tumor en el seno. En la explantación, 61 implantes no se rompieron y se rompieron 17, que comprenden una tasa de ruptura de 21,8% después de un tiempo medio de seguimiento de 7 años. 15 de las 17 rupturas fueron asintomáticos. Entre los 61 implantes no rotos, 22 implantes tenían un color amarillo, 41 tenían derrame de gel leve, 1 tenía derrame de gel moderada y 1 derrame de gel grave. Dos de los implantes rotos tenían una sencilla lagrima mientras que los restantes 15 fueron totalmente desintegrados. El gel había conservado su naturaleza cohesiva en 3 casos, mientras que la cohesión reducida se encontró en 10 casos; en un caso, el gel fue líquido. La cápsula fibrosa se observó como normal en 70 casos, y se inflamo en 6 casos (7,7%). Dos pacientes tuvieron contractura capsular severa. La biopsia de las 6 cápsulas inflamadas mostró granuloma de silicona en 2 casos, y células inflamatorias no específicas en los 4 casos restantes.

Este pequeño estudio está en consonancia con los tratados anteriormente, aunque la inflamación parece que se ha encontrado con una frecuencia ligeramente mayor en esta población de pacientes.

Cohen-Tervaert y Kappel (2013) identificaron a partir de su clínica como pacientes con enfermedades autoinmunes, 32 pacientes que también tenían los implantes mamarios de silicona. Ellos diagnosticaron que estas mujeres sufrían de un síndrome de compatibilidad del implante de silicona y el síndrome autoinmune / inflamatorio inducida por adyuvantes. El argumento de los autores es que algunas de sus pacientes pueden llegar a ser alérgicas a la silicona, y esto puede ocurrir años después de la implantación, ya que se produce sólo cuando la silicona ha migrado en el cuerpo más allá de los ganglios linfáticos regionales. En 17 de las 32 mujeres, una enfermedad autoinmune sistémica fue diagnosticada y en 15 de las 32 pacientes, un sistema inmune humoral alterado se encontró, presumiblemente porque la inmunoglobulina libre se adhiere a la envoltura del implante. Las principales teorías presentadas en este documento no son nuevas y se han discutido ampliamente y probado en grandes estudios epidemiológicos, sin que exista ningún estudio con la posibilidad de fundamentar estas teorías. Una vez que los grupos de control apropiados se han incluido, no se han encontrado ningún exceso de CTD regular ni trastornos reumáticos no característicos ha sido encontrado. Sin embargo, metodológicamente no es posible sacar conclusiones de los estudios a gran escala para los individuos. Si existe una asociación, debe ser muy raro, ya que no se pudieron encontrar grandes estudios epidemiológicos bien diseñados. Se discutieron los estudios pertinentes en el primer informe del CCRSRI.

Reyal et al (2013) informó sobre los hallazgos del Instituto Curie, donde se utilizaron implantes PIP en el período de 2001 -2011. De los pacientes con cáncer de mama 915 fueron operados para la reconstrucción mamaria con implantes PIP; Se analizaron 715 pacientes. No se dio ninguna información acerca de los 200 pacientes restantes. La mayoría de los pacientes (n = 585) tenía la reconstrucción inmediata, 120 habían retrasado la reconstrucción y 190 habían retrasado el procedimiento de simetrización contralateral, mientras que esto se hizo de inmediato en 70 pacientes, muchos pacientes fueron operados varias veces con procedimientos secuenciales como parte de la reconstrucción, pero también para la mejora o debido a complicaciones.

De 2002 a 2009, el número medio de implantes PIP extraídos fue de 32 por año (rango, 8-41). Antes de 2009, la mejora estética fue la principal indicación, pero desde 2010 tener un implante PIP era una razón para volver a la operación en el 75% de los casos. La ruptura de implantes sólo se informó en menos del 5% de los implantes retirados durante 2001-2007, aumentó un 8% en 2008 y un 14% en el 2009. En el 2010 y 2011, el porcentaje de rotura de los implantes fue de 20 y 23 por ciento, respectivamente.

Los autores sugieren que los pacientes de reconstrucción constituyen un grupo de estudio diferente de pacientes cosméticos y el ambiente diferente ambientes donde el implante se alberga podría tener un impacto en la durabilidad. Esto es algo especulativo, ya que este fenómeno nunca ha sido investigado, y la proporción de rotura de los implantes no se diferencia de los informes anteriores. El estudio es interesante, sin embargo, como es una gran cohorte de pacientes reconstruidas obvio no ha sido fácil obtener los datos para la presentación de informes debido a las varias reoperaciones. Sin embargo, la información crucial acerca de la edad del implante roto / explantado no se encuentra. Un método de Kaplan-Meier de supervivencia del implante habría sido muy ilustrativo y habría hecho la comparación con otros estudios mucho más fácil y sencillo y los datos para llevar a cabo este análisis estarían a la mano.

Se han reportado estudios franceses adicionales. Sobre la base del abstracto Inglés, la siguiente información se ha obtenido: Crouzet et al (2012) también informa sobre los pacientes de reconstrucción mamaria de un hospital público. Desde 2006, se utilizaron 128 implantes PIP / anatómicos asimétricas en 116 pacientes. Dieciséis por ciento de los implantes fueron retirados antes de la crisis de implantes mamarios PIP y ninguno de ellos se rompió. Desde entonces, el 61,2% de los pacientes han sido re-operados y 76 (59,4%) de extracción de los implantes. Diez implantes (13,1%) fueron anormales; tres de ellos (3,9%) se rompieron. Seis implantes (7,9%) tenían derrame de gel. El promedio de vida de los implantes PIP in situ fue de 21,3 meses. Se observaron tres complicaciones postoperatorias en los pacientes operados. Se observa que el número de implantes con rotura u otro mal funcionamiento fue algo menor que en los estudios citados anteriormente. Sin embargo, ya que los implantes PIP sólo se utilizaron después de 2006, esto es de esperar, y la proporción de implantes con mal funcionamiento de 13,1% es mayor que en la mayoría de los otros estudios.

Sobre la base de los escasos resultados en el cuestionario Europeo parece que las rupturas se notificaron con más frecuencia en los implantes insertados antes

de 2006, y esto puede ser consistente con el cambio en la fabricación, ya que el TX o micro texturizado se introdujo alrededor de ese tiempo. Estas membranas tienen en un estudio alemán demostrado ser más resistentes que la textura o las membranas lisas (Walter 2012, Schubert et al 2013) (véase el apéndice 1). Aktouf (2012)) evaluó a 99 pacientes con 192 implantes mamarios de silicona PIP por aumento de senos; 184 fueron texturizados y 8 fueron lisos. Los implantes fueron implantados en el período 2005-2010. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen clínico y una ecografía. La RM se utiliza en caso de duda. Encontraron 23 implantes rotos (12%): 18 intracapsulares y extracapsulares cinco en 17 pacientes (17,2%). También encontraron 28 pacientes con adenopatías axilares y ocho con silicona loco regional extendida (36,4%). 35 pacientes (35,4%) tenían dolor de pecho crónico. Los autores concluyen que su estudio apoya la decisión de retirar todos los implantes mamarios de silicona PIP. Se debe destacar sin embargo, que este estudio informa los resultados en el examen clínico y de imagen no de la cirugía y por lo tanto la precisión de imágenes no se evaluó. Se encontró un alto número de rotura de los implantes e incluso más implantes mostraron signos de la migración de silicona. Todos los implantes fueron menores de 5-6 años de edad. Una gran proporción de los pacientes tenían dolor en los senos, sin embargo, sólo un pequeño número optó por la cirugía en el momento del estudio.

Carillon et al (2012) evaluaron 31 pacientes de reconstrucción mamaria con 33 implantes PIP entre 2006 y 2010. El tiempo medio de implantación fue 15,35 meses. Se eliminaron ocho implantes, tres de ellos fueron con rotura intracapsular y 2 de ellos eran sintomáticos. La mayoría de los pacientes en este centro optaron por reconocimiento en lugar de la cirugía. 9% de Implantes rotos es una cifra mínima estimada, ya que se eliminaron sólo ocho implantes. Esto es sin embargo un gran número teniendo en cuenta el poco tiempo de implantación media.

Un estudio griego (Zambacos et al 2013) reportó 14 casos de linfadenopatía de silicona después de aumento de senos, diez de los cuales estaban con implantes PIP. Los autores también llevaron a cabo una revisión de la literatura sobre este tema. Se identificaron 29 informes relacionados con 175 casos de linfadenopatía de silicona, de los cuales 164 tenían datos utilizables. Presentaron datos estratificados en dos períodos de tiempo: Antes y después del año 2000. La liberación o migración de la silicona en los tejidos circundantes invoca una reacción a cuerpo extraño no específica, que resulta en un típico macrófago, formación de células gigantes y cicatrización final. La linfadenopatía de silicona es simplemente una deposición de silicona en uno o más ganglios linfáticos debido a la migración linfática de silicona y representa una respuesta fisiológica normal a la presencia de material extraño. La silicona parece ser fagocitada por las células gigantes multinucleadas. Cuando se produce la linfadenopatía de silicona, generalmente es un hallazgo bastante tarde, 6-10 años después de la implantación, y la gran mayoría de los casos de la literatura han sido antes de 2000 inclusive, sin embargo 15 casos fueron después de 2000; 12 de los cuales habían recibido Implantes PIP. En 14 casos, todos menos uno fue encontrado con fugas o rotura de los implantes. El diagnóstico fue clínico o encontrado incidentalmente en una ecografía o una mamografía. Llegan a la conclusión de que la mejora de la tecnología de implantes ha disminuido la ocurrencia de

linfadenopatía, aunque no hay conocimiento de la incidencia y prevalencia en la literatura. También concluyen que la extracción de implantes mamarios no se garantiza salvo si es sintomático o si interfiere con el diagnóstico o el tratamiento del cáncer de mama.

#### **7.3.5. Datos no publicados adicionales**

El CCRSERI tuvo acceso a los datos de una práctica privada brasileña, amablemente proporcionada por el Dr. Sanabria, a través de la Conferencia Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética (IPRAS): En 495 mujeres con 990 implantes PIP, se encontró que 49 implantes tenían una ruptura, que corresponde al 5 % en el 9,9% de las mujeres. En 7 casos, se observaron los ganglios linfáticos regionales, y en 9 implantes, se observó la contractura capsular. Un análisis de supervivencia basado en las primeras 341 mujeres, encontró un estimado de 10 años de supervivencia de los implantes del 84%, lo que corresponde a un 16% de implantes rotos a los 10 años de la implantación. Todas las cápsulas fibrosas de los implantes rotos han sido enviados a un examen histológico y no se encontró patología. En aproximadamente un tercio de las rupturas, un nodo linfático axilar fue enviado para histología y se encontró inflamación crónica.

Los datos de esta clínica de Brasil representan una gran serie de explicaciones. Sin embargo, no hay muchos detalles acompañando los datos en bruto. Es evidente que las rupturas del implante también ocurrieron en los implantes PIP en Sudamericana, pero se supone que en número inferior a lo reportado en los estudios europeos. La curva de supervivencia calculada corresponde a lo que se esperaría de otros implantes de tercera generación.

#### **7.3.6. Casos clínicos acerca de las complicaciones inusuales en pacientes con implantes PIP**

Un número creciente de informes de casos con implante PIP y las reacciones adversas clínicas principalmente significativas se han publicado recientemente. Un informe común es la inflamación grave en el bolsillo del implante, cápsula fibrosa engrosada, ampliada y de silicona que contiene los ganglios linfáticos regionales - tanto en la región de la axila y cuello. Para un resumen de estos resultados, por favor vaya al Apéndice II.

### **7.4. Condiciones específicas**

#### **7.4.1. Actualización sobre Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)**

En mayo de 2013 los informes de casos de 130 pacientes, que desarrollaron el Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) en el tejido capsular alrededor del implante, están documentados (Aladily et al, 2012 ayb, Taylor et al 2012, Taylor et al 2013, Largent et al 2012, Mychaluk et al 2013, Zakhary et al 2013). Entre estos 130 casos 4 pacientes habían recibido implantes PIP. En 1 de estos 4 pacientes el curso de esta enfermedad era letal. Se puede concluir de estos datos que eso no tiene relevancia estadística.

#### **7.4.2. El impacto psicológico del implante "escándalo" PIP**

En el Reino Unido se realizó un estudio de cohortes con 100 pacientes que habían recibido implantes mamarios para la reconstrucción mamaria después



del cáncer de mama. No se especificaron los fabricantes de estos implantes. En el 92% de estos pacientes, la cobertura mediática del escándalo PIP tenía "algún impacto" en sus vidas, en el 32% este impacto fue "poderoso" y en el 9%, el impacto fue "severo". (Segaren et al 2012). Aunque la cobertura de los medios es una causa en particular de los efectos psicológicos, otros factores también pudieron contribuir.

#### **7.4.3. Actualización sobre la detección del cáncer de mama**

Lavigne et al. (2013) ha llevado a cabo una revisión sistemática y dos meta-análisis de estudios sobre el diagnóstico del cáncer de mama en el aumento de senos de mujeres. Concluyen que tener un implante de mama por razones estéticas tiene un efecto adverso sobre la supervivencia de las mujeres que son diagnosticadas posteriormente con cáncer de mama; presumiblemente a causa de las dificultades para detectar y diagnosticar el cáncer. Las mujeres con implantes de mama por indicaciones estéticas tuvieron tumores de etapas posteriores al momento del diagnóstico de cáncer de mama y la mortalidad específica por cáncer de mama se incrementó en las mujeres con implantes de mama por indicaciones estéticas.

#### **7.4.4. Actualización sobre la contractura capsular**

Desde la preparación del primer dictamen, dos artículos recientes publicados en 2013 han confirmado la hipótesis de una relación entre biopelículas, que rodea el implante mamario, y una contractura. Documentos anteriores (Pajko 2003, Schreml 2007) describieron la presencia de estafilococos coagulasa negativos, principalmente especies del grupo estafilococos epidermidis, asociado de forma significativa con la contractura capsular, sin diferencia significativa del cultivo positivo para la solución salina versus implantes de silicona o lisos versus la superficie con textura. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en el grado de contractura. Según Schreml et al., La diferencia en la colonización de contractura Baker entre I / II y Baker III / IV fue altamente significativa ( $p < 0,001$ ). En el papel de Rieger et al. (2013) se realizaron cultivos después de la explantación sin signo clínico de infección con la ayuda de sonicación, un método más sensible que el limpiando. Este detecta principalmente bacterias de la piel como la bacteria propioni y estafilococos coagulasa negativos. El grado de contractura y la tasa de la cultivo del implante fueron altamente correlacionados ( $p < 0,001$ ), pero los autores no dan información sobre el tipo de implantes removidos. Este documento no confirmó la probable relación entre la formación de biopelículas y el tipo de superficie del implante (lisa vs textura) como se describe anteriormente por algunos autores (Malata 1997, Wong 2006, Hvilson 2009). Sin embargo, el reciente trabajo de Valenzia-Lazcano et al (2013) demostro que las superficies texturizadas muestran menos contractura que las superficies lisas mediante la restricción de la influencia de los fibroblastos. La investigación adicional realizada en superficies artificiales (no implantes mamarios) ha identificado el papel de micro / nano superficies de textura en el retraso de la unión de procesos (adhesión) (Machado 2010). Con base en la evidencia disponible parece que podría haber un vínculo entre una biopelícula que rodea a un implante mamario y la contractura. Las superficies texturadas podrían causar menos contractura que las superficies lisas, como consecuencia de la restricción de la influencia de los fibroblastos.

Sobre la base de los informes de contractura capsular en la implantación PIP desde el Reino Unido, los franceses, y los estudios de españoles, así como los estudios clínicos, la contractura capsular en la implantación PIP no parece ser excesiva en comparación con otros implantes como se ha mencionado antes, en la discusión de la datos franceses. No es posible evaluar, si la contractura capsular fue menos frecuente en los implantes de textura que en los implantes PIP lisos, ya que la mayoría de los estudios no incluyen información acerca de los implantes PIP en detalle.

## **8. CONCLUSIONES GENERALES**

### **8.1. Rupturas**

Todos los informes citados anteriormente y los trabajos científicos demuestran que los implantes PIP que se produjeron en el período 2001-2010 tienen una mayor probabilidad de ruptura y también de ruptura temprana a comparación de otros implantes mamarios. Otras marcas de implantes de tercera y cuarta generación y de la misma época de producción tienen una probabilidad estimada de ruptura de 2-15% en 10 años de implantación (Heden 2009, Collis 2007, Hölmich 2001, Hölmich 2003) véase la tabla en el Apéndice III para más detalles . De los datos del grupo de expertos del Reino Unido parece que la ruptura de implantes PIP tuvo lugar de 2-6 veces más frecuentemente que los implantes de otros fabricantes. En los datos del Reino Unido, de los franceses, y de los australianos aparece que la rotura de un implante pueden ocurrir después de sólo unos pocos años de la implantación, y que un tiempo de implantación medio hasta el diagnóstico de ruptura y explantación de 5-6 años es común en el ámbito clínico. El informe de la ANSM Francés estableció que fueron 16,6% los implantes que se rompieron en el momento de la cirugía del explante (después de un tiempo de implantación mediana de 5,9 años).

Los estudios realizados por Barry y Stanek y por Maijers y Niessen aumentan significativamente el panorama general, ya que ambos grupos han presentado riesgo de ruptura acumulada de 10 años. En los estudios británicos se encontró que de 19% a 40% de los implantes PIP se puede estimar rotos después de 10 años de implantación (Barry y Stanek, 2013). En los estudios holandeses, una prevalencia puntual de 10 años de la ruptura fue de 24% (Maijers y Niessen, 2013).

La metodología del estudio no era comparable por varias razones; una es que los implantes fueron evaluados con ultrasonografía en los estudios británicos y con la RM en los estudios holandeses; el primero es sorprendentemente más preciso para este tipo de implante. Vale la pena notar que el estudio holandés incluyó implantes del 2000; las autoridades francesas anunciaron que los problemas con los implantes PIP se refiere a los implantes producidos en el 2001 y en adelante. La proporción de rupturas en los implantes PIP holandeses del 2000 eran comparables a los implantes PIP del 2001, lo que podría indicar que también los llamados "implantes PIP regulares" tenían un número bastante elevado de rupturas. Ningún otro estudio o informe ha examinado esto.

Otros estudios clínicos corroboraron estos hallazgos: Quba y Quba encontraron un 21,3% de los implantes rotos después de una media de 7,8 años, Chummun

y Maclean igualmente encontraron 21,8% de los implantes rotos después de un período de seguimiento promedio de 7 años. Los otros estudios clínicos son más pequeños y con menor tiempo de implantación y por lo tanto no muy informativos.

En el informe del Reino Unido, el derrame de gel significativo se incluyó en el grupo de fallas del dispositivo y no se informó de cómo muchos de los fracasos fueron rupturas reales y cuántos fueron derrames significativos de gel. En el informe ANSM francés, el mal funcionamiento, además de la ruptura incluyen el derrame de gel que se encontró en el 6,8% de las explantaciones. Crouzet también describió esto en un estudio realizado en Francia, donde el 7,9% de los implantes de gel mostraron derrames. Chummun y McLean encontraron 41 de 61 implantes no rotos con luz de gel hasta los bordes, uno con moderado y uno con derrame de gel severo; en total en el 70,5% de los implantes no rotos o en el 55,1% de todos los implantes removidos. En el estudio holandés (Maijers y Niessen, 2013), el derrame de gel represento la mitad del número de falsos positivos. El derrame de gel no fue mencionado en el informe TGA de Australia.

Para una visión general de los diferentes estudios de rotura en ambos implantes PIP y los implantes no PIP, por favor consulte la tabla en el apéndice III.

## **8.2. Efectos adversos / inflamación**

Los efectos adversos debidos a la silicona y / o derrame de gel en forma de siliconomas, linfadenopatía, bultos, etc se han reportado menos uniformemente que la ruptura de un implante. En el informe del grupo de expertos del Reino Unido, las conclusiones con respecto a este tema fueron: los implantes PIP son 5.3 veces más propensos que otros implantes dn dar lugar a signos clínicos locales. La tasa de explantes con signos clínicos locales es de 0,8% a cinco años aumentando un 2,1% a los 10 años. Los implantes PIP no están asociados con un mayor riesgo de otros problemas clínicos tales como la contracción capsular, hematoma o cáncer.

En el informe ANSM francés la proporción de eventos adversos con implantes PIP fue del 16,6% por mama (4 257/25 644) o en el 18% de las mujeres del estudio. Si se resta la contractura capsular, la cifra es del 8,8% por mama (2256/25644) o el 15,3% por mujer. En los informes británicos por Berry y Stanek, el aspecto de complicaciones clínicas no era prominente. Los autores habían operado en el 3,5% de la cohorte por grave contractura capsular, tres mujeres (0,7%) tuvieron siliconomas, pero no se reportaron otros signos de inflamación o de otras complicaciones relacionadas con la ruptura del implante.

En los estudios holandeses por Maijers y Niessen (2012, 2013), 3 mujeres (2,7%) tenían ganglios linfáticos palpables en la axila y en la mitad de los casos, esto se observó con un implante roto. El tejido capsular en 15 implantes (6,7%) se puede clasificar como contractura capsular de Baker III y uno como Baker IV. Esto corresponde a una tasa de contractura capsular del 7,1% por mama dentro de los 10 años, lo cual está dentro del rango normal (Actualización de la FDA sobre la seguridad de los implantes mamarios rellenos con gel de silicona). No hubo informes de inflamación durante la cirugía. En el estudio de Chummun y McLean, dos pacientes de los 44 tenían Baker III / IV (4.5% pr. Paciente) y se observó

linfadenopatía en 4 pacientes (9%), que resultó ser linfadenitis silicosa. Ellos describen una cápsula fibrosa inflamada en 6 casos (7,7%).

En el estudio francés por Aktouf et al (2012) se encontró un elevado número de pacientes sintomáticos: 28 de 99 pacientes con implantes PIP cosméticos tenían adenopatías axilares (28,3%) y 8 (8,1%) pacientes mostraron propagación de silicosa locorregional y 35 pacientes (35,4%) tenían dolor de pecho crónico. El resumen no contiene información detallada acerca de los hallazgos histológicos.

En el estudio griego de la linfadenopatía (Zambacos et al 2013), los hallazgos histológicos en los casos con implantes PIP no difieren de los hallazgos histológicos en los casos con otros implantes. La única diferencia era que la mayoría de los casos más recientes fueron vistos con implantes PIP, y los autores plantean que la linfadenopatía se encontró con mayor frecuencia en las generaciones anteriores de los implantes con un mayor riesgo de ruptura. La inclusión de una capa de barrera para reducir el derrame de gel también redujo el riesgo de migración de silicosa a los ganglios linfáticos regionales, etc. En algún lugar a lo largo de la línea de producción, el fabricante de PIP abandonó esta capa de barrera.

Como se informó en la opinión 2012 del CCRSERI sobre los implantes PIP (página 35), las complicaciones locales entre los receptores de implantes mamarios de silicosa en general oscilan entre 17% - 36%, y por ejemplo, en el estudio principal de la FDA sobre los implantes Allergan, el 15% de las mujeres del estudio tenían contractura capsular después de 6 años de implantación (Lanza et al 2007). En un estudio paralelo sobre los implantes de Mentor, el 8,1% de las mujeres tuvieron contractura capsular significativa después de 3 años de implantación (Cunningham y mCUE, 2007). La probabilidad de contractura capsular generalmente aumenta al aumentar el tiempo de implantación (Handel et al 2006, Hölmich et al 2007).

Los números para la linfadenopatía y siliconomas (7,6%) son difíciles de comparar con poblaciones similares con implantación relativamente a corto plazo, ya que no se ha informado de forma coherente. En un estudio de resultados a largo plazo, 21% y 6% de las mujeres tenían linfadenopatía axilar bilateral y unilateral, respectivamente, 2% tenían granuloma de silicosa después de una media de 19 años de implantación. (Hölmich, 2007) En otro estudio que también involucra principalmente la primera y segunda generación de implantes, se encontró linfadenopatía regional en el 25% de los implantes, distribuidos por igual entre los implantes rotos e intactos. El tiempo de implante medio en ese estudio fue de 16 años (rango, 6-27 años) (Hölmich, 2005).

Los estudios de casos incluidos en esta revisión reportan una propagación locorregional de silicosa que resulta en varios ganglios linfáticos agrandados con la agregación de silicosa, las células grandes de cuerpo extraño, etc Un caso de afección cutánea se informó también, con una inflamación granulomatosa de la piel, pero no de silicosa. Estos informes no añaden nueva información a lo que se informó anteriormente. Informes de casos similares fueron predominantes durante los últimos años ochenta y primera mitad de los noventa, donde los implantes de segunda generación con muy altos índices de ruptura estaban en

uso (esto dio lugar a la prohibición de la FDA sobre los implantes de silicona rellenos de gel, y presumiblemente llevaron a la fabrica a producir implantes más sólidos ). Sin embargo, tales informes son todavía publicados: Dragu et al. 2009: 6 implantes desconocidos más de 10 años de edad, Gundeslioglu et al. 2013: un implante desconocido de seis años de edad, y Maricevich et al. 2012: un implante Mentor Siltex Becker 15 años de edad.

Cabe señalar que el estudio realizado por Barry y Stanek (2006) expuesto anteriormente se llevó a cabo antes de el gran interés de los medios, así como el estudio holandés por Maijers y Niessen) y esto podría muy bien tener un impacto en los síntomas subjetivos reportados por los pacientes. En documentos posteriores debe tenerse en cuenta que los autores podrían estar más centrados en la descripción de la inflamación local una vez su atención ha sido atraído hacia este tema. También es digno de mención, que ningún informe de esta naturaleza se ha reunido desde el TGA de Australia y que los datos españoles sólo contienen muy pocos informes de la inflamación. Los informes de Suecia se centran en la cuestión de la inflamación causada por los implantes PIP, pero esto se basa en unos pocos casos reales.

Hay, pues, alguna evidencia, aunque conflictiva, de que más mujeres con implantes PIP han experimentado signos de inflamación loco-regional que las mujeres con otros tipos de implantes mamarios. Las diferencias en la sintomatología informada se debe probablemente a un sesgo de información; pero las diferencias en los implantes PIP en diferentes lotes no pueden ser totalmente excluidas. Sin embargo, el grupo de expertos del Reino Unido no encontró diferencias en la composición química de los implantes de diferentes lotes (MHRA 2012). También se podría especular que una diferencia en la susceptibilidad individual podría ser responsable de la variada imagen. Esto no es muy probable, ya que la variación se encuentra en los estudios, lo que debería significar que, por ejemplo, las mujeres francesas tenían más riesgo de desarrollar nódulos linfáticos inflamados que las mujeres del Reino Unido.

### **8.3. Conclusiones generales sobre los riesgos en la implantación y explantación de PIP**

En el caso de los implantes PIP, la ruptura temprana del implante es predominante y la supervivencia de los implantes de 10 años está en el nivel de la segunda generación de implantes de otros fabricantes.

El contenido de los implantes PIP también ha sido citado por un número de cirujanos como que tiene la consistencia típica de los implantes de segunda generación.

El riesgo de rotura del implante aumenta con el tiempo de la implantación, y se puede estimar en alrededor de 25-30% para los implantes PIP a los 10 años de implantación.

Algunos casos de derrame de gel o ruptura del implante están asociados con una reacción inflamatoria local o en los ganglios linfáticos regionales. Esto también era bien conocido y se describe con las generaciones anteriores de implantes de otras marcas.

Ni la ruptura del implante, ni la inflamación local se ha encontrado asociado con el cáncer de mama o el raro linfoma anaplásico de células grandes.

El gel de los implantes PIP con silicona de grado no médico contiene más moléculas de cadena corta de silicona en particular D4, D5 y D6 que en el caso de los implantes de otros fabricantes. No ha sido posible identificar otras sustancias, que difieren de los implantes con silicona de grado médico. Sin embargo no hay evidencia científica convincente de que la cantidad de siloxanos, que se puede encontrar incluso en implantes puede causar inflamación en el cuerpo humano.

A pesar de las incertidumbres relacionadas con el riesgo real de los pacientes individuales y en vista del interés público, puede considerarse conveniente que las mujeres con implantes PIP se les ofrezcan evaluaciones periódicas. Esto podría incluir: exámenes clínicos, consejería individual y / o de imagen con ecografía o una resonancia magnética.

En cuanto a los riesgos y beneficios de la extracción de los implantes PIP, la explantación, con o sin cambio de implantes genéricos, conlleva menos riesgos intra y perioperatorios si el implante está intacto y no roto. Cualquier tipo de cirugía y la anestesia general, sin embargo, conlleva el riesgo de complicaciones como se indica en el informe de implantes PIP del CCRSERI en el 2012. Teniendo en cuenta los altos índices de ruptura, sin embargo, la gran mayoría de las mujeres con implantes PIP experimentará ruptura dentro de su ciclo de vida y luego será sometida a la vez: a un riesgo intra y postoperatorio más alto asociado con los implantes rotos y el riesgo general de complicaciones debido a la cirugía y a la anestesia.

Existe un consenso general entre los cirujanos plásticos que, en caso de ruptura del implante y / o si se encuentra una inflamación o adenopatías loco-regional, la explantación se aconseja como medida de precaución. En la actualidad no hay datos médicos, toxicológicos u otros convincentes para justificar la retirada de los implantes PIP intactos como un criterio de precaución. La extracción de los implantes en la ausencia de mal funcionamiento se puede considerar para las mujeres que sufren de ansiedad significativa, por tener un implante mamario PIP. Sin embargo, la decisión de retirar un implante PIP intacto por esta razón se debe basar en una evaluación individual de la condición de la mujer por su cirujano u otro médico tratante, previa consulta.

## **9. EVALUACIÓN DE RIESGOS**

### **9.1. Riesgos para las mujeres con implantes PIP**

El peso del análisis de la evidencia de los datos de toxicología en animales muestra que los siloxanos D4 y D5 tienen muy bajo potencial irritante. Este hallazgo refleja la situación en pacientes en donde una fuga o rotura de un implante PIP parece a menudo no tener irritación marcada. Los datos clínicos no proporcionan buena evidencia de que los efectos adversos de una rotura del implante PIP sean significativamente mayores que en el caso de la ruptura de

un implante de otro fabricante. También se observa que las rupturas pueden ocurrir sin consecuencias clínicas aparentes.

Los estudios de toxicidad crónica también indican baja toxicidad de los siloxanos D4 y D5.

El efecto principal de interés en términos de la evaluación de riesgos son los adenomas uterinos, que se observaron sólo a niveles de dosis altas (dosis de inhalación de 700 ppm de D4 y 160 ppm de D5). Ni el D4 ni el D5 son genotóxicos y por lo tanto es muy probable que tanto para el D4 como el D5, el mecanismo implicado sea uno no genotóxico y que haya un umbral para el desarrollo de los adenomas uterinos. Además, como se señala en la sección 6 se cree que el modo de inicio de estos adenomas no es relevante para los humanos.

También es pertinente comparar los niveles de sangre relativos alcanzados en pacientes con implantes mamarios con los que surgen en ratas a niveles que provocan los adenomas uterinos. Para el D4 y D5 los niveles adversos en la sangre y la grasa son de los órdenes de magnitud mayor en las ratas en comparación con las mujeres con OSE. Además, en estos estudios con ratas se prevé que el D4 es mucho más biodisponible que en cualquiera de los escenarios de liberación siguientes a la falla del implante. Tomados en conjunto, estos resultados indican que es poco probable que resulte en efectos adversos para la salud la liberación de D4 y D5, como consecuencia de una fuga o un implante PIP roto.

Sobre la base de la evidencia disponible se puede concluir que la exposición a siloxanos resultantes de la ruptura de los implantes PIP no está asociado con ningún aumento de los riesgos de salud.

## **9.2. Riesgos para los hijos de las mujeres con implantes PIP**

### **9.2.1. Impactos sobre el feto**

Sobre la base de los estudios sobre la generación uno y dos no hay evidencia de que los siloxanos cíclicos generen toxicidad en el desarrollo, o tengan un efecto adverso sobre la fertilidad de ratas. Tomados en conjunto con la biodisponibilidad y otras consideraciones discutidas anteriormente se puede concluir que no hay riesgo debido a la liberación de D4 y D5.

### **9.2.2 Niños lactantes**

Los bajos niveles de siloxanos en la leche materna se han encontrado en un solo sujeto con un implante PIP roto. Sin embargo, los siloxanos se han encontrado en niveles detectables en más de 20% de muestras de leche de mama obtenidas de mujeres sin implantes mamarios. Por otra parte, se encontró que la leche de vaca semidesnatada disponible en el mercado contiene niveles considerablemente más altos de silicona total que la muestra de leche materna tomadas de mujeres con implantes PIP rotos. Por lo tanto, no hay mayor riesgo identificable para el niño lactante en la leche materna de una madre con implantes mamarios rotos.

### **9.3. Las incertidumbres en la evaluación del riesgo**

Las dos principales incertidumbres son;

- Que hayan otros siloxanos presentes en adición al D4, D5 y D6. Los datos toxicológicos sobre estos otros siloxanos son muy limitados. En algunos estudios de irritación se evaluó una mezcla de siloxanos y el potencial de irritación se encontró que era muy bajo. Sin embargo no hay ninguna razón para suponer que otros siloxanos cíclicos y lineales serían más potentes o mostrarían otros efectos tóxicos.
- Los datos son insuficientes para proporcionar una buena comprensión del grado de variabilidad y las causas de la respuesta interindividual al material liberado de un implante dañado.

## **10. DICTAMEN**

### **10.1. Las funciones**

Las siguientes tareas fueron solicitadas al CCRSERI:

1. Recoger, compilar y analizar los datos recogidos;
2. Contribuir a la creación de un cuestionario de la UE para ser utilizado en la recogida de datos sobre los pacientes implantados;
3. Actualizar el dictamen científico anterior del CCRSERI sobre la seguridad de los implantes mamarios de silicona PIP.
4. Proporcionar orientación sobre las pruebas realizadas por los Estados miembros en cuanto a las pruebas y los estudios que se realicen, las metodologías de prueba, producción de datos uniforme.

El Comité señaló la necesidad de:

- i) Obtener datos fiables sobre la incidencia de la falla de los implantes mamarios pero no sólo de los dispositivos de PIP en distintos países;
- ii) Identificar los factores fisicoquímicos que pueden influir en la falla del implante mamario, en particular, la influencia de los contenidos del implante y las propiedades de degradación de la envoltura;
- iii) examinar si los efectos adversos de una falla de los implantes PIP difieren cualitativamente y / o cuantitativamente de las de los implantes mamarios de otros fabricantes
- iv) Caracterizar importantes lagunas de conocimiento;
- v) Reducir aún más los riesgos de ruptura por la mejora del diseño de los implantes mamarios.

La silicona Poly Implant Prothèse (PIP) se ha producido en Francia desde 2001, en su forma actual. Se han encontrado que estos implantes mamarios de silicona PIP contienen silicona de grado no médico y como consecuencia no se han producido de acuerdo con los procedimientos establecidos para obtener la marca CE. Ellos han estado disponibles en variantes suaves y con textura, así como redondos y anatómicos. Además de la marca PIP, estos implantes se han comercializado también por otras compañías bajo el nombre de M-implantes, Rofil implante, y TiBreeze. Se estima que en todo el mundo alrededor de 400.000 mujeres han recibido estos implantes.

Desde la publicación en el 2012 del dictamen del CCRSERI sobre los implantes PIP, se dispone de más datos, especialmente hace muy poco. Con el fin de



incluir la mayor cantidad posible en esta evaluación, la publicación del presente informe tuvo que ser aplazada en el plazo propuesto en un principio.

## **10.2. La incidencia de las fallas de los implantes**

Los principales factores que contribuyen a la falla de los implantes mamarios son:

- Las propiedades fisicoquímicas del implante;
- Las propiedades mecánicas de la envoltura de los implantes;
- La calidad de la intervención quirúrgica para la implantación;
- El envejecimiento de los materiales después de la implantación.

Los implantes mamarios de silicona pueden fallar, independientemente del fabricante, y la probabilidad de fallo aumenta con el tiempo desde la implantación. Sobre la base de datos del Reino Unido, se han encontrado implantes PIP que se han roto unas 2-6 veces más frecuentemente que otras cuatro marcas de implantes de uso común. Con base en los estudios clínicos de los implantes PIP, la probabilidad de ruptura se puede estimar en alrededor de un 25-30% de los implantes PIP a los 10 años después de la implantación, y muchas rupturas ocurren o son diagnosticadas después de 5 años de implantación. Se han encontrado otros implantes mamarios del mismo tiempo del calendario con una probabilidad estimada de ruptura del 2% - 15% después de aproximadamente 10 años. Los hallazgos clínicos muestran que los implantes PIP se comportan como los implantes de segunda generación de otros fabricantes.

## **10.3. Toxicología de los implantes PIP**

El gel de silicona comprende un material polimérico con una amplia gama de peso molecular incluyendo los siloxanos cíclicos de bajo peso molecular. No hay nuevos datos sobre cualquiera de los toxicocinéticos o los efectos adversos del material polimérico. Se ha encontrado que los lotes de implantes PIP contienen mayores cantidades de estos siloxanos en comparación con los de otros fabricantes, en particular siloxanos cíclicos D4, D5 y D6. Es importante señalar que todas las personas, independientemente de si tienen o no han tenido un implante mamario, tendrán niveles mensurables de D4 y D5 en la sangre y en los tejidos, ya que estos productos químicos son ampliamente utilizados en productos para los consumidores y para el hogar.

Por medio de un análisis exhaustivo de los implantes PIP no han podido detectar ningún otro componente o contaminante de relevancia. Así, las preguntas que deben abordarse son:

- ¿Los implantes PIP representan un mayor riesgo para la salud humana en comparación con los implantes convencionales de calidad médica?
- ¿Es posible que la silicona PIP se asocie con el aumento de la incidencia de reacciones inflamatorias locales que se han reportado con implantes PIP en comparación con los implantes de uso médico?

Un examen toxicológico a fondo se ha realizado sobre las propiedades de los dos siloxanos estudiados más a fondo, D4 y D5. La conclusión es que estos compuestos son de baja toxicidad aguda y crónica. Ellos no son irritantes y no pueden causar sensibilización de la piel o inmunotoxicidad. Ellos no son

genotóxicos, y los efectos adversos crónicos se producen sólo en los altos niveles de exposición en los estudios en animales, y a través de los mecanismos que se consideren no relevantes para la salud humana. Por lo tanto, el aumento de la exposición a estos compuestos a partir de un implante PIP roto no representará un aumento del riesgo para la salud en comparación con un implante convencional a partir de otro fabricante. Aunque hay otros siloxanos de D4 y D5 presentes en los implantes mamarios no hay evidencia de que sus propiedades toxicológicas difieran significativamente de los de D4 y D5.

#### **10.4. Consecuencias de la fallo del implante**

El fallo del implante no necesariamente resulta ya sea inmediatamente o a más largo plazo de los efectos adversos identificables. No hay evidencia convincente del riesgo de que los efectos adversos después de la ruptura de implantes PIP sea mayor que el riesgo después de la rotura de los dispositivos de otros fabricantes. El riesgo general es mayor para implantes PIP debido al mayor riesgo de ruptura.

##### **10.4.1. Los eventos adversos y reacciones inflamatorias**

Los efectos adversos debidos a la liberación de silicona y / o gel (en forma de siliconomas, linfadenopatía, bultos, etc) se han reportado menos uniformemente que la ruptura de un implante. Algunos casos de derrame o ruptura del implante están asociados con una reacción inflamatoria local o en los ganglios linfáticos regionales, y en algunos casos se han observado una reacción pronunciada. En el informe del Reino Unido, la tasa de explantación en pacientes con signos clínicos locales fue del 0,8% a los cinco años con un aumento del 2,1% a los 10 años. En el informe ANSM francés la proporción de efectos adversos con implantes PIP fue del 16,6% por mama o de 18% de las mujeres estudiadas, incluida la contractura capsular. Si se resta la contractura capsular, la cifra fue de 8,8% por mama o el 15,3% por mujer.

##### **10.4.2. Otros efectos**

- a) Contractura capsular. La contractura capsular se sabe que ocurre en todo tipo de implantes mamarios, y muchos factores pueden contribuir a ello. El riesgo de desarrollar la contractura capsular es diferente en los estudios clínicos; en general a partir de un pequeño tanto por ciento en aumentos de hasta 30% en reconstrucciones durante un período de 10 años. La presentación de informes de eventos adversos, además de la ruptura, en la implantación de PIP es más baja en la mayoría de los estudios clínicos.
- b) Efectos psicológicos. Hay evidencia de que las preocupaciones sobre los implantes PIP han tenido un impacto psicológico marcado en un número considerable de mujeres.
- c) Cáncer. No hay evidencia de que los implantes PIP pueden causar cáncer de mama. Ni la ruptura del implante, ni la inflamación local se ha encontrado asociadas con el cáncer de mama o el raro linfoma anaplásico de células grandes. Puede haber un leve aumento del riesgo de desarrollar el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) en pacientes con implantes mamarios. Para entonces, el número de casos conocidos

se ha incrementado a cerca de 130 casos en todo el mundo en mujeres con implantes mamarios. No hay ninguna indicación de una asociación específica con implantes PIP sin embargo.

Hay una revisión sistemática reciente sobre la implantación de mama en general, que concluye que el aumento cosmético de mama por razones estéticas puede afectar negativamente a supervivencia de las mujeres que son diagnosticadas posteriormente con cáncer de mama; presumiblemente debido a las dificultades con el diagnóstico del cáncer. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que algunos estudios incluidos el meta-análisis sobre la supervivencia no se adaptó para cofundadores potenciales. El mayor riesgo de ser diagnosticado con un cáncer más avanzado de mama entre las mujeres de mama aumentada se encontró en las mujeres con una diversidad de diferentes implantes mamarios que indica que el efecto adverso potencial de los implantes mamarios con respecto a la mamografía no es un implante específico.

### **10.5 Riesgos genéricos y beneficios de la extracción de los implantes mamarios de silicona PIP**

En vista de los altos índices de ruptura, en muchas mujeres que llevan implantes mamarios se puede esperar dentro de su curso de vida la experimentación de implantes rotos.

Existe inevitablemente un riesgo intra y postoperatorio más alto asociado con la eliminación de rotura de los implantes que con los implantes intactos. En caso de ruptura del implante y / o en presencia de una inflamación o adenopatías loco-regional, se aconseja la explantación.

La evaluación de riesgos y beneficios de la explantación se debe hacer sobre una base de caso por caso y realizado por un cirujano plástico debidamente cualificado y con experiencia en colaboración con la mujer. Los factores que deben incluirse en la toma de decisiones son: los síntomas clínicos, hallazgos objetivos que incluyen la ecografía o la resonancia magnética, la integridad del implante, el tiempo transcurrido desde la implantación, y el estado psicológico del paciente.

En el caso de los implantes PIP, la ruptura temprana de un implante es predominantes y la supervivencia de los implantes de 10 años está en el nivel de la segunda generación de implantes de otros fabricantes. El contenido de implantes PIP también han sido citado por un número de cirujanos como que tiene la consistencia típica de los implantes de segunda generación.

Es evidente de lo anterior que para un individuo el riesgo de un implante específico no se puede anticipar por completo. A pesar de las incertidumbres relacionadas con el riesgo real para los pacientes individuales y en vista del interés público, puede considerarse conveniente que a las mujeres con implantes PIP debe informárseles regularmente sobre los riesgos de salud y ofrecérseles evaluaciones periódicas. Esto podría incluir: exámenes clínicos, consejería individual y / o imagen con ecografía o una resonancia magnética.\

Con respecto a la explantación de implantes PIP intactos como un enfoque preventivo, en la actualidad no se dispone de datos médicos, toxicológicos u otros convincentes para justificar esto. Sin embargo, basado en la evaluación individual, la explantación podría ser considerada para las mujeres que experimentan deterioro psicológico debido a la realización de implantes PIP, incluso en ausencia de un mal funcionamiento del implante. Es importante tener en cuenta que el reemplazo de un implante no puede llevarse a cabo si el tejido alrededor del explante se inflama sustancialmente.

## **11. EXAMEN DE LAS RESPUESTAS RECIBIDAS DURANTE EL PROCESO DE CONSULTA**

Una consulta pública sobre el presente dictamen fue abierta en el sitio web de los comités científicos no alimenticios de la UE a partir del 29 de octubre de 2013 al 03 de enero de 2014.

La información sobre la consulta pública fue ampliamente comunicada a las autoridades nacionales, las organizaciones internacionales y otras partes interesadas.

Seis organizaciones y diez personas participaron en la consulta pública que proporciona observaciones y sugerencias concretas con el objetivo de mejorar la base científica del dictamen.

Cada contribución se consideró cuidadosamente por el CCRSERI y el dictamen científico ha sido revisado para tener en cuenta las observaciones pertinentes. El dictamen final incluye estos cambios; la literatura se ha actualizado con las publicaciones pertinentes.

Todas las contribuciones recibidas y las respuestas del CCRSERI están disponibles en: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consultations/public\\_consultations/scenih\\_r\\_cons\\_14\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenih_r_cons_14_en.htm)

Algunos de los encuestados parecían no ser conscientes de que el objetivo del nuevo dictamen era actualizar el dictamen anterior del 2012 sobre el mismo tema. Por esta razón CCRSERI aclaro que:

- Un análisis exhaustivo de la bibliografía pertinente a este tema no se intentó. Sólo se consideraron las publicaciones que fueran directamente pertinentes a efectos de actualización y la atención se centró en publicaciones realizadas en 2012 y 2013.
- Se le dio énfasis especial a los datos sobre los índices de ruptura y los estudios realizados por los organismos competentes de los distintos países. La información que no se pudo comprobar con facilidad, a pesar de su interés, no se utilizó en el dictamen (según las políticas generales de CCRSERI<sup>4</sup>).

---

<sup>4</sup> Memorando de CCRSERI sobre el uso de la literatura científica para la evaluación del riesgo de la salud humana - valoración de las pruebas y la expresión de la incertidumbre-19 de marzo de 2012

- Las cuestiones relativas a la gestión de riesgos o aspectos jurídicos no se abordaron debido a que se encuentran fuera del ámbito del mandato del CCRSERI.

Los encuestados hicieron comentarios sobre las siguientes cuestiones pertinentes.

#### **i) Índices de ruptura**

Varios encuestados proporcionaron información adicional en base a su experiencia con respecto a la variación en los índices de ruptura, solicitando incluir esta información en el dictamen. Uno de los encuestados también expresó la preocupación de que la base para la evaluación del riesgo era principalmente a través de una comparación de los datos sobre los implantes PIP contra los implantes de otros fabricantes.

**La respuesta del CCRSERI** es que la información proporcionada por los encuestados ha confirmado la afirmación contenida en el dictamen de que las tasas de ruptura en diferentes clínicas muestran una variación considerable. La causa (s) de esta variabilidad en los índices de ruptura puede ser debido a las diferencias entre lotes de implantes en la calidad del silicio y / o el pobre control del proceso de fabricación. Otros factores que contribuyen a la variabilidad en las tasas de ruptura son las diferencias de la forma en que la incidencia es identificada y reportada por diferentes clínicas. Como conclusión, CCRSERI considera que la adición de más información sobre la variabilidad de los índices de ruptura entre las clínicas no es necesaria. Por otra parte, SCENHIR afirma que la equivalencia con los dispositivos de otros fabricantes era la mejor base disponible para el análisis de los datos en consideración de la tarea fijada por la Comisión.

#### **ii) Relación entre la ruptura y los efectos adversos**

Este problema fue reconocido por algunos de los encuestados como crítico. Algunos de los encuestados se refirieron a una serie de referencias y gastos médicos relacionados con el movimiento de la silicona en el cuerpo (sobre todo en las axilas, el cuello y el pecho / pulmones). Otras respuestas hicieron referencia a algunos datos anecdóticos en los cuales se forma alrededor de los implantes PIP dañados un líquido lechoso. En varias respuestas se subrayó la importancia de la liberación de siliconas poliméricas (gel) de los implantes rotos en causar efectos adversos como inflamación local y la irritación y, por último, un contribuyente afirmó que parte de su trabajo en el área de la toxicidad de siloxanos fue referenciada inapropiadamente.

#### **La respuesta del CCRSERI**

- estaba relacionada con las contribuciones centradas en el movimiento de silicio en el cuerpo: esta cuestión está bien cubierta en el dictamen (ver sección 8.2).
- estaba relacionada con la lista de referencias: la lista de referencias no se tuvo en cuenta porque la referencia más reciente es de 2004 y, por tanto, la información es demasiado anticuada para ser considerada de nuevo por el CCRSERI.
- estaba relacionada con la información en donde alrededor de los implantes PIP dañados hay un líquido lechoso: este tema no se discute en el dictamen como

evidencia / información disponible anecdótica. Esto se interpreta como un indicador de una formación de una emulsión de silicona en el lugar de la formación de una nueva sustancia.

- estaba relacionada con la liberación de siliconas poliméricas (gel): por desgracia no hay datos nuevos en lo que respecta a los dispositivos PIP ni sobre la migración del gel para dispositivos que no son PIP y, por tanto, no se sabe si se trata de una cuestión relacionada con determinados lotes de dispositivos PIP. Hubo informes de que algunos implantes PIP se produjeron sin una capa de barrera / membrana y esto daría lugar a una mayor difusión de silicona del implante. (CCRSERI PIP Dictamen de 2012, página 22). Una declaración relativa a la falta de nuevos datos en lo que se refiere a dispositivos PIP y sobre la migración del gel para dispositivos que no son PIP ha sido agregada al dictamen.
- El informe sobre la toxicidad de siloxano se consideró plenamente en la preparación de la opinión preliminar y ahora se hace referencia a ella de manera apropiada.

### **iii) Los efectos psicológicos y sus causas**

El dictamen señala que los efectos psicológicos pueden surgir en pacientes que tienen, o han tenido implantes PIP y llama la atención sobre los efectos de la amplia y adversa publicidad relativa a los implantes PIP como un importante contribuyente a estos efectos psicológicos. Esta perspectiva fue cuestionada por uno de los encuestados.

**La respuesta del CCRSERI** es reconocer que para los pacientes individuales puede haber otros factores que contribuyen, pero el CCRSERI no desea cambiar su opinión de que la publicidad negativa es el mayor contribuyente para la mayoría de los pacientes que sufren efectos psicológicos. Una nota ha sido añadida para indicar que para los pacientes individuales puede haber factores adicionales contribuyentes.

### **Las adiciones sugeridas por los miembros del CCRSERI**

En la revisión del dictamen preliminar se observó que una mención de los factores que limitan la explantación debe añadirse, a saber, que la sustitución de un implante no puede llevarse a cabo si el tejido alrededor del explante está sustancialmente inflamado. Esta mención ha sido incluida en el dictamen final.

## **12. RECOMENDACIONES PARA FUTUROS TRABAJOS**

El CCRSERI identificó la necesidad de las siguientes acciones.

### **12.1. Información a los receptores de implantes mamarios**

El CCRSERI destaca la importancia de que los receptores de los implantes mamarios sean informados de los posibles riesgos, incluido el del fallo del dispositivo, que aumenta con el tiempo. En vista de las altas tasas de ruptura, en la mayoría de las mujeres se puede esperar que experimenten un implante roto dentro de su período de vida.

### **12.2. La mejora de los datos de información sobre los implantes mamarios**

Es la opinión del CCRSERI que la implementación de un sistema de registro de los implantes mamarios a nivel nacional o europeo, es de suma importancia para la recolección y análisis de los datos con fines de investigación y evaluación de

riesgos. El cuestionario elaborado para este dictamen podría proporcionar una valiosa herramienta para este propósito. Todavía hay una necesidad de informar mejor sobre las fallas de los implantes mamarios, en particular sobre las rupturas, a través del sistema de información de vigilancia obligatoria para identificar los posibles problemas de diseño con antelación.

Hubiera sido de gran ayuda el desarrollo del asesoramiento adecuado a los pacientes y otras partes interesadas, incluido el personal médico y los planificadores de la salud, para poder, con certeza, identificar a los beneficiarios de los PIP. En la situación actual, muchas mujeres no son conscientes de los detalles de su implantación del pecho. La vigilancia continua de los diferentes productos en el mercado permitiría el desarrollo y la mejora de productos más seguros y compatibles, así como ser una herramienta importante en una investigación científica futura y en el monitoreo del producto.

### **12.3. Análisis del Explante**

Con el fin de identificar por qué un implante ha provocado una reacción adversa significativa, es necesario analizar el explante involucrado. El análisis de cada explante sería muy complejo, largo y costoso. En cambio, un estudio de recuperación a largo plazo debería ser implementado centrándose en una muestra representativa de los dispositivos explantados. Esto permitiría futuros estudios sobre fallas del dispositivo, mecanismo de rotura, la interacción cuerpo-dispositivo individual, etc. Esto también sería de gran ayuda en el desarrollo de dispositivos más seguros futuros y mejoraría los estándares de seguridad. Los datos, que se han analizado en el presente dictamen, indican que las propiedades de la envoltura son críticas para la seguridad de los implantes. Es necesario seguir trabajando para identificar la forma como la fuga de pequeñas moléculas se puede minimizar y la robustez mecánica ser garantizada sin comprometer el rendimiento de los implantes mamarios. Esto debe incluir la aplicación de la seguridad redundante adecuada tal como una envoltura redundante y una mejora de los límites del dispositivo de tejidos para minimizar el riesgo de contracción..

Un esbozo para un estudio de este tipo de recuperación de implante ha sido incluido en el Apéndice I.

### **12.4. La identificación de las causas de las reacciones irritantes y otros**

Los hallazgos de este dictamen indican que puede ocurrir una respuesta biológica de irritación (inflamación) después de la rotura de un implante, pero que no se debe a la liberación de D4, D5 y / o D6.

Se necesita una mejor comprensión de las causas de las reacciones inflamatorias y otros. Esto debe incluir como la forma de la superficie de la envoltura incide sobre el desarrollo y las características de la cápsula.

### **12.5. Exámenes clínicos futuros**

Todavía hay una necesidad de pruebas fiables y de bajo costo adecuadas para su uso rutinario para identificar el estado del implante (fugas o roturas) en los pacientes. Es importante para mejorar nuestra comprensión de las diferencias interindividuales en la vulnerabilidad a los efectos de un implante que tiene

escapes / rupturas ya que los datos disponibles indican que hay variaciones considerables.

#### **12.6. Cualificación de los cirujanos**

Aunque el CCRSERI ha sido incapaz de investigar el impacto de la cirugía deficiente en caso del fallo del implante, le preocupa que las operaciones de implantes puedan ser realizadas por individuos poco cualificados / experimentados para llevar a cabo implantaciones mamarias.

#### **13. DICTAMEN MINORITARIO**

No se expresó un dictamen minoritario.

#### **14. ABREVIATURAS Y GLOSARIO DE LOS TERMINOS**

AFSSAPS	luego	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM		Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
LACG		linfoma anaplásico de células grandes, un tipo muy raro de linfoma
ANSM		Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios
Grado Baker I-IV		Clasificación clínica de la contractura capsular. Grado I y II son sin o con una ligera firmeza detectable debido a la cápsula fibrosa; grado III es significativa la firmeza y la etapa IV con una distorsión visible y el dolor
Contractura capsular		El engrosamiento de la membrana fibrosa / cápsula alrededor del implante que produce una distorsión del implante de ser seria (Baker grados III y IV)
D4		Octametilciclotetrasiloxano, silicona de bajo peso molecular
D5		Decametilpentasiloxano, silicona de bajo peso molecular
D6		Dodecametilciclohexasiloxano, silicona de bajo peso molecular
Explantación		Operación de retirada del implante
FDA		Agencia Federal de Drogas (EE.UU.)
Cápsula fibrosa		El tejido fibroso, que se forma alrededor de un implante como una reacción natural a un cuerpo extraño
FTIR		espectroscopia infrarroja transformada de Fourier
GC-MS		Cromatografía de Espectrometría de Masas
ICP-MS		Acoplamiento Inductivo de Plasma de Espectrometría de Masas
implante de primera generación		Implantes de primer período de producción con membrana gruesa y bastante gel viscoso / cohesivo



implante de segunda generación	Implantes de 70'ties-80'ties con envoltura más delgada y gel menos viscoso
implante de tercera generación	Mejorada con una capa de barrera en la membrana para minimizar la migración de bajo peso molecular. Puede ser texturizado o liso. Gel más viscoso / cohesivo de segunda generación
implante de cuarta generación	Membrana como en la tercera generación, gel más cohesivo. Por lo tanto pueden fabricarse con forma contorneada
Inflamación	La respuesta biológica a un irritante con edema, acumulación de células blancas de la sangre y las moléculas inmunológicas acompañadas de dolor e hinchazón
IPRAS	Confederación internacional de cirugía plástica reconstructiva y estética
LOAEL	El más bajo Nivel de Efecto observado (desfavorable)
LOEL	El nivel más bajo con efecto observado
NOAEL	El nivel sin efectos observados (adversos)
Linfadenopatías	inflamación en los ganglios linfáticos
MHRA.	Agencia reguladora del Reino Unido de Medicina y productos del cuidado de la salud
MoS	Margen de Seguridad
MPAS	Agencia Sueca de Productos Médicos
Fluido periprotésico	fluido del cuerpo que rodea el implante en el bolsillo del implante / dentro de la cápsula fibrosa
Implante mamario de gel de silicona PIP	implantes PIP
CCSC	Comité Científico de la UE sobre la seguridad del consumidor
CCRSERI.	Comité Científico de la UE sobre los riesgos de salud emergentes y recientemente identificados
Siliconoma.	silicona en el tejido con una reacción inflamatoria alrededor de la masa de silicona
TGA.	Administración de Bienes Terapéuticos Australiana
Toxicocinético	La absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia química
Toxicodinámicos	Los efectos adversos de una sustancia química

## 15. REFERENCIAS

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM): Les Prothèses Mammaires implantables PIP État des lieux Avril 2013, [http://ansm.sante.fr/content/download/47687/615167/version/2/file/ PIP\\_Etat-deslieux\\_v2\\_Avril2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/47687/615167/version/2/file/PIP_Etat-deslieux_v2_Avril2013.pdf)

Aktouf A, Auquit-Auckbur I, Coquerel-Beghin D, Delpierre V, Milliez PY (2012) El aumento de senos con implantes de silicona Poly Implant Prothèses: estudio retrospectivo sobre 99 pacientes. Análisis de ruptura y gestión]. Ann Chir Plast Esthet. 2012 Dic; 57 (6) :558-66. doi: 10.1016/j.anplas.2012.04.007. Epub 2012 29 de mayo. Francés.

Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, Haideri N Vosotros D, Azevedo SJ, Jorgensen JL, de Peralta-Venturina M, Mustafa EB, Young KH, Usted MJ, Fayad LE, Blenc AM, Miranda RN, (2012a) linfoma anaplásico de células grandes e asociado con los implantes mamarios: un informe de 13 casos, Am J Surg Pathol. 2012 Jul; 36 (7) :1000-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825749b1.

Aladily TN, Nathwani BN, Miranda RN, Kansal R, Yin CC, Protzel R, Takowsky GS, Medeiros LJ, (2012b) linfoma de células T NK extraganglionar / tipo nasal que surgen en relación con el implante mamario de solución salina: ampliar el espectro de los linfomas relacionados con el implante mamario., Am J Surg Pathol. 2012 Nov; 36 (11) :1729-34. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a006f

Gobierno de Australia, Departamento de Salud y Envejecimiento, Administración de Productos Terapéuticos, los implantes mamarios PIP: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breastimplants-pip-130211.htm> # informes

Barnard JJ, Todd EL, Wilson WG, Mielcarek R, Rohrich RJ (1997) Distribución de polímeros orgánicos de silicio en mamoplastias de aumento en la autopsia. Plast Reconstr Surg 100, 197-203.

Bayer AG (1999). Thyssen J, Stropp G. Octametilciclotetrasiloxano - Estudio de irritación ocular en conejos utilizando la técnica Draize. [IUCRID Ref. 23].

Beretta G, Malacco M. (2013) Propiedades químicas y físico-químicas de gel cohesivo de silicona de Poly Implant Prothèse (PIP) de mama Prothese s después de la explantación: una investigación analítica preliminar, comparada. J Pharm Biomed Anal. 2013 05 de mayo; 78-79:75-82. doi: 10.1016/j.jpba.2013.01.040.

Berry M, JJ Stanek (2013) biodurabilidad implantes PIP: Una post-publicidad actualizada. J Plast Reconstr aesthet Surg. 2013 10 de mayo doi:. Pii: S1748-6815 (13) 00257-X. 10.1016/j.bjps.2013.04.050.

Berry MG, Stanek JJ (2012) Prótesis mamarias PIP:. Un estudio de la retirada de productos. J Plast Surg Reconstr aesthet. 2012 Jun; 65 (6) :697-704. doi: 10.1016/j.bjps.2012.02.019. Bin, H.,

Rhodes-Bower S. et al. (2003). El Octametilciclotetrasiloxano exhibe actividad estrogénica en ratones a través de ER. Toxicologia. & Appl. Pharmacol. 192: 254-261.

Brandon HJ, Young VL, Jerina KL, Wolf CJ, (2000) Análisis de los implantes de silicona / sílice de mama compuesta explantadas Cartas compuestas avanzadas 9 115

Brown SL, Middleton MS, Berg WA, Soo MS, Pennello G. Prevalencia de la ruptura del gel de silicona en implantes mamarios reveladas en la RM en una

población de mujeres en Birmingham, Alabama. AJR Am J Roentgenol. octubre 2000; 175 (4): 1057-64.

Burns-Naas LA, Mast RW, Klykken PC, Mccay JA, Blanco KL y Meeks RG (2007) Toxicología y la evaluación de inmunidad humoral de dimetilciclopentano (D5) siguiendo un 1 mes de la exposición por inhalación de todo el cuerpo en ratas Fischer 344 Tox Sci. 43, 28-38

Carillon MA, Giard S, V Emmanuelli, Houpeau JL, Ceugnart L, Chauvet MP (2012) Los implantes mamarios PIP y alerta de salud:.. Experiencia del centro regional del cáncer de Lille.Bull. 2012 01 de febrero; 99 (2) :147-53. doi: 10.1684/bdc.2011.1531. francés

Cawrse NH, Pickford MA.J (2011) la manifestación cutánea de la difusión de silicona de un implante PIP - un caso para la explantación profiláctica? Plast Reconstr aesthet Surg. 2011 Aug; 64 (8): E208-9. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.002. Epub 2011 27 de abril

Chummun S, NR McLean (2013) Poly Implant Prothèse (PIP) implantes mamarios. Nuestra experiencia. Cirujano. 14 de marzo de 2013 doi:.. Pii: S1479-666X (13) 00017-6.10.1016/j.surge.2013.02.006

Cohen Tervaert JW, RM Kappel (2013) incompatibilidad del implante de silicona (SIIS):.. Una causa frecuente de ASIA (síndrome de Shoenfeld). Doi Investigación inmune: 10.1007 / s 8401-3

Collis N, Litherland J, Enion D, Sharpe DT. (2007) La resonancia magnética y la explantación investigación de la integridad del implante de gel de silicona a largo plazo .. Cirugía Plástica y Reconstructiva, 120, 1401-1406

Crouzet C, D Gangloff, Chaput B, Grolleau JL, Garrido I. (2012) Resultado a los 18 meses después de la retirada de la prótesis Poly Implant. Experiencia de un centro de cáncer]. Ann Chir Plast Esthet. Feb 2012; 57 (1) :9-15. doi: 10.1016/j.anplas.2012.01.001, Francés

Cunningham B, J. McCue seguridad y eficacia de Gel Memoria de Implantes Mentor en 6 años .Cirugía Plástica estética. 2009 May; 33 (3) :440-4. doi:.. 10.1007/s00266-009-9364-6.Epub 2009 13 de mayo de Errata: Cirugía Plástica estética. Mayo; 33 (3): 439

Dieterich M, STUBERT J, Stachs A, Radke A, Reimer T, Gerber B. (2013) ruptura de prótesis del implante mamario polyimplant después de un aumento de senos estético: el diagnóstico, el manejo de casos y la evaluación histológica. D. Aesthetic Plast Surg. Feb; 37 (1) :91-4. doi: 10.1007/s00266-012-0015-y. Epub 04 de enero de 2013

Dow Corning Corporation (1982) Evaluación de D4 en la prueba letal dominante en roedores. Informe no. 1982-10005-1029, 29 de Noviembre de 1982 (citado en el Consejo de Salud de Siliconas: OCDE Dossier sobre OMTCs).

Dow Corning Corporation (1989) Un estudio de toxicidad subcrónica por inhalación de 90 días de D4 en la rata. Informe no. 1989-I0005-2511, 1 de marzo de 1989. [IUCLID Ref. 46] 4

Dow Corning Corporation (1998) Un estudio de una sonda nasogástrica para comparar la absorción potencial de 14C-D4 en Fischer 344 ratas cuando se entrega en diversos vehículos. Informe No. 1998-I0000-44815, 17 de septiembre de 1998. [IUCLID Ref. 57]

Dow Corning Corporation (1998) Evaluación del D4 como un inhibidor de Enzimas citocromo humanas P450. Informe N ° 1998-I0000-44753 6 de noviembre de 1998. [IUCLID Ref. 58]

Dow Corning Corporation (2001) inhalación de toxicidad reproductiva y del estudio de neurotoxicidad en el desarrollo de octametiltetrasiloxano (D4) en ratas de dos generaciones. Informe No. 2001-10000-50855, diciembre de 2001.

Dow Corning Corporation, CCR Group (1995) estudio de toxicidad con D4 en ratas tres meses repetido. Informe N ° 1995-I0000-40152 6 de marzo de 1995. [IUCLID Ref. 83].

Dow Corning Corporation, Universidad de Rochester Medical Center (2000). ADE de 13CD4 en los seres humanos después de la administración por vía cutánea. Informe interno N ° 2000-I0000-49147, 19 de septiembre de 2000. [IUCLID Ref. 91]

Dow Corning Corporation, Universidad de Rochester Medical Center. Looney RJ, Utell MJ, Klykken PC, Naas LA, Varaprath S, Plotzke KP. (1998) Los estudios clínicos sobre los efectos inmunológicos de la exposición gastrointestinal a D4. Informe interno N ° 1998-I0000-45 117, 10 de noviembre 1998. [IUCLID Ref. 89]

Dow Corning Corporation, WIL Research Laboratories, Inc. (1996) Una gama de inhalación para encontrar un estudio de toxicidad reproductiva del D4 en ratas. Informe N ° 1995-I0000-40919, de marzo 7, 1996. [IUCLID Ref. 93]

Dow Corning Corporation (2005) Decametilciclopentasiloxano (D5): estudio de 24 meses de toxicidad crónica y carcinogenicidad combinado con la inhalación de vapor corporal en ratas Fischer 344. Estudio N ° 9346, Proyecto de Informe e Informe de Dow Corning No. 2005-1000-54953

Duquenne M, Truchan-Graczyk M, Zerhouni A, Fernández L, Duquenne C, Rousselet MC. Una adenopatía soste-clavicular en pacientes con implantes mamarios PIP Presse Med. 2012 Nov; 41 (11): 1153-5. doi: 10.1016/j.lpm.2012.01.012. Epub 2012 Mar 3. Francés. No hay resumen disponible.

EFSA (2009) Dictamen sobre monomethylsilanetriol Parma, Italia. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/950.pdf>

EFSA (2011) Justificación de declaraciones de propiedades saludables en relación con el silicio, Parma, Italia.  
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/12>

Comisión Europea (2013) Cuestionario sobre los implantes mamarios  
<http://ec.europa.eu/yourvoice/ipm/forms/dispatch?form=PIP2final&lang=en>

Everett, JW. y Sawyer CH. (1950) la periodicidad de 24 horas en el "aparato de liberación de LH" de las ratas hembras, divulgada por la sedación con barbitúricos. *Endocrinología* 47: 198-218

Fang J, Xie X, Falany CN, Falany JL (2000) Inducción de drogas hepáticas en enzimas de rata que se metabolizan por Dimetilciclosiloxanos. *Interacciones químico-biológicas* 124, 133-147 [IUCR Ref. 193]

Actualización de la FDA sobre la seguridad del gel de silicona en los implantes mamarios rellenos (2011) Centro de Dispositivos y Salud Radiológica Administración de Medicamentos y salud de EE.UU.  
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM260090.pdf>, para su publicación, los estudios toxicológicos

Flassbeck D, Pfeiderer B, Grumping R y Hirner AV (2001) Determinación del bajo peso molecular ocho siliconas en plasma y sangre de las mujeres después de la exposición a los implantes mamarios de silicona por GC / MS, *An Quim* 73, 606-611

Flassbeck D, Pfeiderer B, Klemens P, Heusman KG, Eltze E y Hirner AV (2003) Determinación de siloxanos, siliconas y platino en los tejidos de las mujeres con implantes de silicona rellenos de belAnal *Bioanal Chem.* 375, 356-362

García Callejo FJ, Calvo González J, Agustí Martínez J, Martínez Bécares C, Monzó Gandía R, Marco Algarra J. (2013) linfadenitis de cuello debido a granuloma de silicona después de los implantes mamarios. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013 Mayo-Junio; 64 (3) :217-222. doi: 10.1016/j.otorri.2012.12.003. Epub 15 de marzo de 2013

Asociación Mundial de Productores de silicona, Union Carbide (1994) aberraciones de cromosómica de médula ósea ensayo en ratas. Rep. 93N 1329, 1995-I0000-40 744, 22.12.94. [IUCR Ref. 113]

Asociación Mundial de Productores de silicona , Investigación Internacional y Desarrollo de la Corporación (1993) Estudio de toxicidad para el desarrollo de inhalación en ratas con D4. Estudio N ° 665 004, 16 de diciembre de 1993. [IUCR Ref. 107]

Asociación Mundial de Productores de silicona, Unión Carbide (1993). Potencial mutagénico en el análisis de Salmonella / microsoma (Ames). Reportar ID 92N1001, 1996-I0000-42094, diciembre 20, de 1993. [IUCR Ref. 112]

Gundeslioglu AO, Hakverdi S, Erdem O, Ozen CE, Inan I, Emlik D. (2013) axilares metástasis de carcinoma imitación lipogranuloma después de la rotura de implante mamario de silicona: reporte de un caso. *J de Cirugía Plástica, Estética y Reconstr*, 66 (3) :72-75

Handel N, Cordray T, J Gutierrez, Jensen JA. (2006) Un estudio a largo plazo de los resultados, complicaciones y satisfacción de los pacientes con cáncer de mama implants. *Plastic y Cirugía Reconstr*, 117:757-767

He B, Rhodes-Browser S, Miller MR, Munson AE, Germolec DR, Walker VR, Koraj KS y Meade BJ (2003) Octametilciclotetrasiloxano exhibe actividad estrogénica en ratones a través de ER alfa *Toxicol Appl Pharmacol* 192, 254-261

Hedén P, Bronz G, Elberg JJ, Deraemaecker R, Murphy DK, Slicton A, Brenner RJ, Svarvar C, van Tetering J, van der Weij LP. (2009) la seguridad y la eficacia de estilo 410 implantes mamarios altamente cohesivos de silicona de larga duración *Aesthetic Plast Surg*. Mayo; 33 (3): 430-6; discusión 437-8. doi: 10.1007/s00266-009-9360-x. Epub 2009 13 de mayo

Hedén P, Nava MB, van Tetering JP, Magalon G, Fourie le R, Brenner RJ, Lindsey LE, Murphy DK, Walker PS. (2006) Prevalencia de la ruptura de los implantes mamarios de silicona Inamed. *Plast Reconstr Surg*. Aug; 118 (2) :303-8; discusión 309-12

Helyar V, Burke C, McWilliams S. (2013) El implante de mama PIP roto. *Clin Radiol*.

25 de abril doi: Pii: S0009-9260 (13) 00119-0. 10.1016/j.crad.2013.03.012. [Epub ahead of print]

Hammond DC, Migliori MM, Caplin DA, ME García, Phillips CA. implantes Mentor Contour perfil de Gel: resultados clínicos a los 6 años. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jun; 129 (6) :1381-91.

Horii Y, Kannan K (2008) Estudio de los compuestos de organosilicona, incluyendo siloxanos cíclicos y lineales, en el cuidado personal y productos para el hogar. *Arch Environ Conyam Toxicology* 55, 701-710.

Hölmich LR, Breiting VB, Fryzek JP, Brandt B, Wolthers MS, Kjøller K, McLaughlin JK, Friis S. (2007) resultado estético a largo plazo después del implante de mama, *Annals of Plastic Cirugía*, 597-604

Hölmich LR, Friis S, Fryzek JP, Vejborg IM, Conrad C, Sletting S, Kjøller K, McLaughlin JK, Olsen JH. (2003) Incidencia de ruptura de implantes mamarios de silicona., *Cirugía Arch*, 138 (7) :801-806

Hölmich LR, Fryzek JP, Kjøller K, Breiting VB, Jørgensen A, C Krag, McLaughlin JK (2005) El diagnóstico de rotura de silicona de implante: Hallazgos clínicos en

comparación con los resultados de la resonancia magnética. *Anales de Cirugía Plástica*, 6:583-589

Hölmich LR, Kjøller K, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, McLaughlin JK, Fryzek J, Breiting V, Jørgensen A, Olsen JH. (2001) Prevalencia de la ruptura de implantes de silicona ruptura entre Mujeres danesas. *Cirugía Plástica y Reconstr*, 108 (4): 848

Hvilsom GB, Holmich LR., Henriksen TF, Lipworth L., McLaughlin JK, Friis S. (2009) Las complicaciones locales después de aumento de senos cosmética: resultados del Registro Danés de cirugía plástica de la mama. *Cirugía Plástica y Reconstructiva* 124: 919-925

IUCLID - la base de datos internacional de información química uniforme. <http://iuclid.eu/>

Jean PA, McCracken KA, Arthurton JA y Plotzke KP (2005) la investigación de octametilciclotetrasiloxano (D4) y decametilciclopentasiloxano (D5) como agonistas del receptor de dopamina D3 Resumen n° 1812 Actas reunión número 44 de la Sociedad de Toxicología de Nueva Orleans

Jovanovic ML, McMahan Jm, Mc Nett DA, Tobin JM y Plotzke KP (2006) in vitro e in vivo de la absorción percutánea D4 y D5. *Reg. Toxicol Pharmacol* 50, 239-248

Klykken PC, Galbraith TW, Kolesar GB, Jean PA, Woolhiser MR, Burns-Naas LA, Mast Rw, McCay JA, White KI y Munson Ae (1999) Toxicología y evaluación de la inmunidad humoral de octametilciclotetrasiloxano (D4), tras 28 días de inhalación de vapor en 344 ratas Fischer Drogas. *Chem. Toxicology* 22, 655-677

Kolios L, Hirche C, Spiethoff A, Daigeler A, Lehnhardt M. (2013) Las complicaciones de los implantes mamarios Poly Implant Prothese: el debate actual. *Expert Rev Dispositivos Med. Mar*, 10 (2) :167-70. doi: 10.1586/erd.12.87

Lahiri A, Waters R. propagación locorregional de silicona después de la ruptura del implante de silicona de alto gel cohesivo. (2006) *J Plast Surg Reconstr aesthet.* ; 59 (8) :885-6. Epub 2006 20 de febrero

Läkemedelsverket 2013. Evaluación toxicológica de prótesis de implante de poli (PIP) implantes mamarios. P 1-48. Largent J, M Oefelein, Kaplan HM, Okerson T, Boyle P (2012) Riesgo de linfoma en las mujeres con implantes de mama: análisis de los estudios clínicos, *Eur J Cancer Prev.* Mayo; 21 (3): 274-80. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328350b0ae

Lavigne E, Holowaty EJ, Pan SI, Villeneuve PJ, Johnson KC, Fergusson DA, Morrison H, Brisson J (2013) detección de cáncer de mama y la supervivencia entre las mujeres con implantes mamarios estéticos: revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales, *BMJ* 2013; 346: f2399 doi: 10.1136/bmj.f2399 (publicado el 30 de abril de 2013)

Lennart K, J Anderson, Cousins Palma A, Remberger M, Brerstrom-Lundin E (2005) Los resultados del programa nacional sueco. Siloxanos Sub Informe n<sup>o</sup> B 1643 Instituto Sueco de Investigación Ambiental, Estocolmo. [http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/B1643\\_siloxaner.pdf](http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/B1643_siloxaner.pdf)

Looney RJ, et al. (1998). Exposición respiratoria aguda de voluntarios humanos para octametilciclotetrasiloxano (D4): Ausencia de efectos inmunológicos. Toxicología. Ciencia. 44 214-220

Machado MC, Cheng D., Tarquinio KM, Webster TJ (2010) La nanotecnología: Aplicaciones de Pediatría. Investigación Pediatrica 67: 500-504

Maijers MC y Niessen FB. (2012) Las consecuencias clínicas y diagnósticas de Poly Implant Prothese implantes mamarios de silicona, recuperados del mercado europeo en 2010. Plast Reconstr Surg.131, 394-402

Malata CM, Feldberg I, Coleman DJ, Foo TI y Sharpe DT (1997) implantes para el aumento de senos con textura o lisos ? Tres años de seguimiento de un ensayo clínico aleatorizado prospectivo ensayo controlado Revista británica de cirugía plástica; 50, 99-105

Mammaire lymphoma T anaplastique a grandes cellules: que savons – nous Anal Chirg Plast. Esthetique. 57, 1-8

Manickavasagar T, Morritt AN, Oferta GJ (2013). Hinchazón supraclavicular bilateral: una presentación inusual de la rotura de los implantes mamarios Poly Implant Prothese (PIP). J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Feb; 66 (2) :267-9. doi: 10.1016/j.bjps.2012.06.018. epub 25 de julio 2012

Maricevich M, Grams J, Aleff PA, Inwards C, SR Jacobson (2013) silicona mediastínica linfadenopatía secundaria a un implante mamario roto. Breast J. 2011 Nov-Diciembre, 17 (6) :674-5. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01173.x. Epub 2011 Oct 17.

Marotta JS, Goldberg EP, Habal MB, Amery DP, Martin PJ, Urbaniak DJ, Widenhouse CW (2002). "la falla de los implantes mamarios de gel de silicona: evaluación de las propiedades de envolturas y geles para la prótesis explantada y un meta-análisis de literatura de los datos de la ruptura ". Ann Plast Surg 49 227

Martindale V y Menach A (2013) El escándalo PIP: un análisis de los procesos de control de calidad que no protegió a las mujeres de los riesgos de salud J Roy Soc Med. 106, 173-179

Maxwell GP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Bengtson BP. Estilo Natrelle 410 forma de implantes mamarios de silicona: resultados centrales del estudio a los 6 años. Aesthet Surg J. 2012 Aug; 32 (6) :709-17.

McKim Jr JM, Koloesar GB, Jean PA, Meeker LS, Wilga PC, Schoonhoven RW,



Swenberg JA, Goodman JI, Gallavan RH y Meeks RG (2001) la exposición por inhalación repetida a Octametilciclotetrasiloxano produce hepatomegalia, hiperplasia hepática transitoria, e hipertrofia sostenida en la hembra Fischer en 3244 ratas de una manera similar a fenobarbital. Toxicología. Appl. Pharmacol. 172, 83-92

MHRA (2012a) Poly Implant Prothèse (PIP) los implantes mamarios: informe final del Grupo de Expertos [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/146635/dh\\_134657.pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/146635/dh_134657.pdf.pdf)

MHRA (2012a) Poly Implant Prothèse (PIP) los implantes mamarios: informe final del Grupo de Expertos volumen 2. Anexos. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/146636/dh\\_134656.pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/146636/dh_134656.pdf.pdf)

MHRA (2012c) El silicio en la leche materna. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/commsic/documents/websiteresources/con216930.pdf>

Murphy S, S Carroll (2013). Importancia del análisis histológico de líquido seroma. estético Plast Surg. Feb; 37 (1): 187-8. doi: 10.1007/s00266-012-0007-y. Epub 04 de enero de 2013

Mychaluk J, Perigon D, Qassemayar Q, Gianfemi M y Sina R (2012) Prothèse mammaire et lymphome T anaplasique à Grandes cellules: que savons-nous? = linfoma Anaplásico de células grande y los implantes mamarios: ¿Qué sabemos, Annales de chirurgie plastique et esthétique ISSN 0294-1260, 2012, vol. 57, no1, pp 1-8

Nair B y Elmore AR (2003) Informe final sobre la seguridad de dimeticona, meticona, et sec Internat J Toxicology 22 (suppl 2) 11-35

Pajkos A., Deva AK, Vickery K., Cope C., L. Chang, Cossart YE (2003). La detección de infección subclínica en importantes cápsulas de implantes mamarios. Cirugía Plástica y Reconstructiva. 111: 1605-11

Pfeiderer B, Moore R, Tokareva E, Ackerman, JI y Garrido L (1999) Biodegradación de siloxanos en los ganglios linfáticos de las ratas medidos con <sup>29</sup>Si RMN Biomaterials 20, 561-571

Quaba O, Quaba A (2013), implantes mamarios de silicona PIP: los índices de ruptura en base a la explantación de 676 implantes en un cirujano, Diario de Cirugía Plástica, Cirugía Reconstructiva y Estética, en prensa. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2013.05.003>

Ragu A, Theegarten D, Bach AD, Polykandriotis E, Arkudas A, Kneser U, Horch RE, Ingianni G. intrapulmonar y siliconomas cutáneas después del silencio de implantes mamarios de silicona. Mama J. 2009 Sep-Oct; 15 (5) :496-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00765.x.Epub 2009 13 de julio

Reddy MB, Looney RJ, Utell MJ, Plotzke KP y Andersen ME, (2007), el modelado fisiológico de la cinética de inhalación de octametilciclotetrasiloxano en humanos durante el reposo y el ejercicio Toxicol Sci. 72, 3-18

Reddy MB. , Looney RJ, Utell MJ, Plotzke KP, Andersen ME, Modelado de Dérmicos Humanos. La absorción de octametilciclotetrasiloxano (D4) y Decametilciclopentasiloxano (D5), Toxicología. Ciencia. (2007) 99 (2): 422-431. doi: 10.1093/toxsci/kfm174

Reyal F, Feron JG, Leman Detour S, Pourcelot AG, Valentin M, Phillippe AC, Levy-Zauberman Y, Agman A, S Monier, Blondel A, Cothier-Savey I, Guihard T, Le Masurier P, Fitoussi A, Couturaud B. (2013) El impacto del fraude de del implante de prothèse poli en el pecho de los pacientes con cáncer: un informe por el Instituto Curie. Plast Reconstr Surg. Abril, 131 (4): 690-5. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182827605

Rieger UM, MessinaJ, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, R Frei, Pierer G, Luscher NJ y Trampuz AT (2013) biopelículas bacterianas y la contracción capsular en pacientes con implantes mamarios Brit J Cirugía 100, 768-774

Sarangapani, R., Teegarden,, J. Andersen, ME., Reitz, RH., Plotzke, KP. (2003) las diferencias en las características de distribución Routespecific de octametilciclotetrasiloxano en ratas: análisis utilizando modelos PBPK. Tox. Sci. 71: 41-52

CCSC (2010) Dictamen sobre ciclometicona: octametilciclotetrasiloxano (ciclotetrasiloxano D4) y decametilciclopentasiloxano (D5 ciclopentasiloxano) 22 de junio 2010 [http://ec.europa.eu/health/scientific comités / safety/sccs\\_29\\_pdf consumidor](http://ec.europa.eu/health/scientific_comités / safety/sccs_29_pdf consumidor)

CCRSERI (Comité Científico de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados) La Seguridad de los implantes mamarios de silicona PIP, 01 de febrero 2012 [http://ec.europa.eu/health/scientific committees/emerging/docs/scenih\\_r\\_034.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_034.pdf)

Schreml s., Y Hein., Eisenmann-Klein m., Prantl I (2007), la colonización bacteriana es de gran relevancia para el alto grado de contractura capsular después de aumento de una mamoplastia. Anales de cirugía plástica 59: 1226-1230

Schubert D.W., Kaschta J., R. E. Horch , Walter BL, Daenicke J., Sobre el fracaso de los implantes mamarios de silicona: nuevas perspectivas mediante el mapeado de las propiedades mecánicas de las envolturas de los implantes, Polymer Internacional 2013, DOI 10.1002/pi.4619

Semple JL (2007), lactancia materna e Implantes de silicona Plast. Reconstr. Surg. 120 (Supl. 1): 123S-128S.

Siddiqui WH, Stump GD, Reynolds Plotzke KP, Holston JF y Meeks RG (2007) Un estudio de toxicidad de dos generaciones de decametilciclopentasiloxano (D5) en ratas expuestas a la inhalación de vapor whole body. *Reprod Toxicol* 23, 216-235

Consejo ambiental de salud y seguridad de siliconas, Huntingdon Research Center (1995) Farmacocinética en ratas después de la administración intravenosa. EGB 1/942966, 10 de mayo de 1995. [IUCLID Ref. 170]

SMPA (2013a) [http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2013/PIPimplants-should-be-removed-for-preventative-reasons/Breast-implants-manufactured-by-PIP-should-be-removed-as-a-preventative-measure-recommendation/http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Chemicalanalyses-performed-at-MPA\\_PIP\\_2013-06-04.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2013/PIPimplants-should-be-removed-for-preventative-reasons/Breast-implants-manufactured-by-PIP-should-be-removed-as-a-preventative-measure-recommendation/http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Chemicalanalyses-performed-at-MPA_PIP_2013-06-04.pdf)

SMPA(2013b)[http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/PIP\\_Compilation-of-reports-from-aesthetic-plastic-surgery-clinics\\_2013-06-05\\_EN.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/PIP_Compilation-of-reports-from-aesthetic-plastic-surgery-clinics_2013-06-05_EN.pdf)

SMPA (2013 c) Läkemedelsverket (Agencia de Productos Médicos de Suecia) (2013) los implantes mamarios PIP: Análisis químicos realizados en el AMP (Agencia de Productos Médicos) RMN, GC y MALDI. 04 de junio 2013-[http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Chemicalanalyses-performed-at-MPA\\_PIP\\_2013-06-04.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Chemicalanalyses-performed-at-MPA_PIP_2013-06-04.pdf)

Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS (2007) Breast Implants: A Study Group. Inamed implantes mamarios de silicona resultados de los estudios básicos a los 6 años. *Plast Reconstr Surg*. Dec. 120 (7 Suppl 1): 8S-16S; discusión 17S-18S

Stevens WG, Harrington J, Alizadeh K, L Berger, Broadway D, Hester TR, Kress D, d Incelli R, Kuhne J, Beckstrand M. (2012) Cinco años de seguimiento de datos del ensayo clínico en EE.UU. para la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. Silimed® marca Sientra implantes con silicona de alta resistencia de forma redonda. *Plast Reconstr Surg* 130, 973-981

Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ (2013), implante mamario asociado con LAGC:.. Una entidad única en el espectro de CD30 + trastornos linfoproliferativos, *oncólogo*. 2013; 18 (3) :301-7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0238. Epub 21 de febrero de 2013

Strömberg E y Atarjazarzadeh S (2013) Informe técnico, Parte I y II, KTH Estocolmo [http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Technicalreport\\_KTH\\_PIP\\_2013-05-28.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/PIP/Technicalreport_KTH_PIP_2013-05-28.pdf)

Swartz E, Kop AM, Nilasaroya A, Keogh CV, Cooper T (2013), La ruptura del implante mamario poli prothèse: un estudio de recuperación de implantes, *Plast Reconstr Surg*. Apr; 131 (4): 480e-9e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182818a00.

Taylor CR, EN Siddiqui, Brody GS (2013), anaplásico de célula grande que ocurre en asociación con implantes mamarios:.. Revisión de características patológicas

e inmunohistoquímicas en 103 casos, Appl inmunohistoquímica Mol Morphol. 2013 Jan; 21 (1) :13-20. Revisión

Taylor KO, Webster HR, Prince HM (2012), linfoma anaplásico de células grandes y los implantes mamarios: cinco casos australianos, Plast Surg Reconstr. Abril, 129 (4): 610E-7e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182450aae

Valencia-Lazcano AA, Alonso-Rasgado T, Bayat A (2013) Caracterización de superficies de implantes mamarios J Mech Comportamiento Biomed Dispositivos 21 133-148

Walter BL (2012) Investigación de "Poly Implant Prothèse" (PIP) implantes mamarios de silicona rellenos de gel. Tesis de Maestría, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nuremberg, Alemania, septiembre 2012

Wolfgang D, Rainer C, Niederegger H, H Piza y Wick G (2004) la composición molecular de las cápsulas fibrosas formadas alrededor de implantes mamarios de silicona con especial énfasis en las reacciones inmunológicas locales J Autoimmun 23, 81-91

Wong CH, Samuel M., Tan BK., Canción CAffiliations. (2006) Contractura capsular en el aumento de senos subglandular con textura en comparación con los implantes mamarios lisos: una revisión sistemática. Plast Reconstr Surg. 2006 octubre; 118 (5) :1224-36

Yildirimer L, Seifalian AM, Butler PE. (2013) la superficie y el análisis mecánico de implantes mamarios de silicona explantados Poly Implant Prothese. Br J Surg. de mayo; 100 (6): 761-7. doi: 10.1002/bjs.9094. Epub 08 de marzo de 2013

Zakhary JM, Hamidian Jahromi A, Chaudhery S, Kim M (2013) linfoma anaplásico de células grandes en la fijación de implantes mamarios de textura : un llamado a la educación a los pacientes y los médicos, J Med La estatal Soc.. Jan-Feb; 165 (1) :26-9

Zambacos GJ, Molnar C, Mandrekas AD (2013) linfadenopatía de silicona después de aumento de senos: informes de casos, revisión de la literatura y pensamientos actuales. Aesthetic Plast Surg. Abril, 37 (2) :278-89. doi: 10.1007/s00266-012-0025-9. Epub 2013 26 de enero

## **16. ANEXOS**

### **Apéndice 1**

#### **CUESTIONARIO SOBRE IMPLANTES MAMARIOS**

En IPM el tiempo de la sesión está limitado a 90 minutos. Esto significa que usted debe presentar su contestación dentro de este tiempo. Si lo supera, se perderá su respuesta. Usted podría considerar la preparación de sus comentarios en un documento aparte y luego importarlos a este formulario de respuesta de consulta.

Este cuestionario debe tomar aproximadamente 7 minutos en completarse.

NOTA: Las contribuciones recibidas serán manejadas de tal manera que se proteja la confidencialidad médica.

## **Protección de datos personales**

### Importancia de este cuestionario

El cuestionario está destinado a cubrir sólo a los pacientes que se someten a una explantación. El objetivo es identificar si hay diferencias entre los pacientes que se someten a una explantación de los implantes mamarios PIP en comparación con los de otros fabricantes en:

- i) La naturaleza, frecuencia y / o gravedad de los efectos adversos antes y durante la explantación y la correlación entre estos.
- ii) El tiempo de la ruptura y / o la frecuencia y / o la naturaleza y el alcance de la ruptura.
- iii) El grado de correlación entre i) y ii).

### Necesitamos su ayuda

Los resultados serán de gran valor para proporcionar una base de pruebas para la formulación de políticas, el aumento de la seguridad de los futuros dispositivos de implantes mamarios, y la identificación de los síntomas del paciente que tienen probabilidades de estar asociados con el fallo del implante. Reconocemos que rellenar este cuestionario requerirá de su tiempo y apreciamos mucho su voluntad de participar en este importante estudio. Los mantendremos informados de los hallazgos, tanto por su interés y para informar a su práctica.

### Estaremos encantados de reconocer su contribución

Los comités científicos de la Comisión Europea siguen la práctica de reconocer las contribuciones en los dictámenes científicos. A continuación, al final de este cuestionario, por favor indique si usted desea ser reconocido y tener su nombre y / o afiliación profesional en la lista de colaboradores de este estudio. La fase inicial de recopilación de datos finalizará el 31 de marzo de 2013.

Por favor, envíe sus datos en este plazo. Gracias.

Si usted tiene alguna pregunta por favor póngase en contacto con:  
Sanco-SCENIHR-Secretariat@ec.europa.eu

Las preguntas marcadas con un asterisco implican que debe darse una respuesta.

#### **1. Información de fondo**

1. Fecha de nacimiento del paciente \*  
[Fecha]

#### **2. Datos de Implantación**

2. ¿Hay un implante en el lado derecho? \*  
Sí No

2.1 Fecha de implantación \*

[Fecha]

2.2 Por favor, indique el motivo de la implantación en el lado derecho \*

Estético

Mastectomía debido a un tumor maligno de mama

Otros restaurativa

2.3 Por favor, indique la incisión utilizada para la implantación en el lado derecho.

\*

Periareolar

Inframamaria

Axilar

Otro

2.3.1 Por favor, especifique la otra incisión utilizada. \*

2.4 Historia de la implantación: \*

Sin complicaciones

Con complicaciones

Desconocido

2.4.1 Por favor, especifique las complicaciones. \*

### 3. Datos de después de la implantación (lado derecho)

3.1 ¿Se hicieron controles periódicos después de la implantación? \*

Sí

no

desconocido

3.2 ¿Existe un historial de traumas físicos antes del explante? \*

Sí No

### 4. Datos del implante (lado DERECHO)

Si usted no tiene la información indique 'No disponible'.

4.1 Nombre del fabricante del implante DERECHO. \*

4.2 Número de serie o lote del implante DERECHO. \*

4.3 Tamaño del implante DERECHO. \*

4.4 Superficie del implante DERECHO: \*

Liso

Texturizado

### 5. Datos de la explantación y razón de la explantación (lado DERECHO )

5.1 ¿Se explantó el implante correcto? \*

Sí No

5.2 Fecha de la explantación \*  
[Fecha]

5.3 Motivo de la explantación. Seleccione todas las relevante. \*  
Síntomas desarrollados del paciente  
Sospecha de rotura del implante  
Solicitado por el paciente  
Extracción de rutina debido al tiempo transcurrido desde la implantación  
Desplazamiento del implante o razones estéticas  
Otro  
Política nacional  
Resultado de una evaluación realizada por el médico

5.3.1 Seleccione los síntomas desarrollados por el paciente. \*  
Dolor  
Hinchazón local  
Cambio en la consistencia y / o forma del implante  
Otro  
No hay síntomas

5.3.1.1 Seleccione el cambio en la consistencia del implante. \*  
Mama más suave  
Mama más dura

5.3.2 Por favor, indique otras razones para la explantación. \*

## **6. Hallazgos durante la explantación (lado DERECHO)**

6.1 Lado derecho: hallazgos locales observados durante la explantación (Por favor, seleccione la relevante) \*

Liberación de silicona dentro de la cápsula fibrosa  
Fluido lechoso alrededor del implante  
Liberación de silicona fuera de la cápsula fibrosa  
Perforación de la piel  
Sospecha de inflamación  
Engrosamiento o granulación de la cápsula  
Calcificación Capsular de Granuloma dentro del tejido glandular mamario  
La ruptura del implante se produjo durante la explantación  
Sospecha de linfoma anaplásico de células grandes  
Sospecha de tumores malignos de mama  
Otro

6.1.1 Por favor, especifique otros hallazgos locales observados. \*

6.2 Hallazgos patológicos regionales o sistémicos observados durante la explantación (lado DERECHO). Por favor, seleccione la relevante:\*

Inflamación  
Infección  
Estado de ganglios linfáticos  
Silicona mas allá del área local

Otros tumores malignos  
No hay resultados

6.2.1 Por favor, seleccione para la inflamación. \*

Regional  
Sistémico

6.2.2 Por favor, seleccione para la infección. \*

Regional  
Sistémico

6.2.3 Por favor, seleccione para el estado de los ganglios linfáticos. \*

Ganglios linfáticos axilares agrandados  
Ganglios linfáticos distantes agrandados

6.2.4 Por favor, seleccione para la silicona más allá del área local. \*

Silicona en los ganglios linfáticos axilares  
Silicona en los ganglios linfáticos distantes

6.2.5 Por favor, seleccione para otros tumores malignos. \*

Regional  
Sistémico

## **7. Estado del explante después de la explantación (lado DERECHO)**

7.1.1 El implante DERECHO estaba visiblemente roto. \*

Sí No

7.1.1.1 Por favor, especifique la ruptura. \*

Destruído / fundido  
Lágrima estenopecica

7.1.2 El implante DERECHO: tuvo un cambio en la consistencia del implante \*?

Sí No

7.1.2.1 Por favor especificar el cambio en la consistencia del implante. \*

7.1.3 El implante DERECHO: tuvo un derrame de gel \*?

Sí No

7.1.3.1 Sírvase especificar (ver fotos) las imágenes son cortesía del Profesor Dr. Dirk W. Schubert, Centro de Investigación de Implantes mamarios de silicona, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg \*

Cohesivo  
Menos cohesivo

7.1.4 Implante DERECHO: Localización de la falla: \*

Anterior - centro  
Posterior - centro  
Periférico - ecuatorial



7.1.4.1 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Anterior - Central \*

7.1.4.2 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Posterior - central. \*

7.1.4.3 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Periférico -. Ecuatorial \*

7.2 Implante DERECHO: información adicional sobre la falla:

7.3 ¿Fueron las investigaciones de laboratorio (por ejemplo, anatomía patológica, microbiología, etc) realizadas para este paciente? \*  
Sí No

7.3.1 Sírvase proporcionar un resumen.

7.4 ¿Se efectuaron pruebas de laboratorio (por ejemplo pruebas químicas toxicológicas, mecánicas) en el implante? \*  
Sí No

7.4.1 Sírvase proporcionar un resumen.

## **8. Datos de implantación (lado IZQUIERDO)**

8. ¿Hay un implante en el lado IZQUIERDO? \*  
Sí No

8.1 Fecha de implantación \*  
[Fecha]

8.2 Por favor, indique el motivo de la implantación en el lado izquierdo. \*  
Estético  
Mastectomía debido a un tumor maligno de mama  
Otros restaurativa

8.3 Por favor, indique la incisión utilizada para la implantación en el lado izquierdo. \*  
Periareolar  
Inframamaria  
axilar  
otro

8.3.1 Por favor, especifique la otra incisión utilizada. \*

8.4 Historia de la implantación: \*  
Sin complicaciones  
Con complicaciones

8.4.1 Por favor, especifique las complicaciones. \*

9. Datos después de la implantación (lado IZQUIERDO)

9.1 ¿Se hicieron controles periódicos después de la implantación? \*

sí

no

desconocido

9.2 ¿Existe un historial de traumas físicos antes del explante? \*

Sí No

**10. Datos del implante (lado IZQUIERDO)**

Si usted no tiene la información indique 'No disponible'.

10.1 Nombre del fabricante del implante IZQUIERDO. \*

10.2 Número de serie o lote de implante IZQUIERDO. \*

10.3 Tamaño del implante IZQUIERDO. \*

10.4 Superficie del implante IZQUIERDO: \*

liso

texturizado

11. Datos de la explantación y razón de la explantación (lado IZQUIERDO)

11.1 ¿Fue el implante IZQUIERDO explantado? \*

Sí No

11.2 Fecha de la explantación \*

[Fecha]

11.3 Razón de la explantación. Seleccione las relevantes. \*

Síntomas desarrollados en el paciente

Extracción de rutina debido al tiempo transcurrido desde la implantación

Política nacional

Sospecha de rotura del implante

Desplazamiento del implante o razones estéticas

Resultado de una evaluación realizada por el médico

Solicitado por paciente

otro

11.3.1 Por favor seleccione los síntomas desarrollados por el paciente. \*

dolor

hinchazón local

Cambio en la consistencia y / o forma del implante

Otro

11.3.1.1 Por favor, seleccione el cambio en la consistencia del implante. \*

Mama más suave

Mama más dura

11.3.2 Por favor, indique otras razones para la explantación. \*

**12. Hallazgos durante la explantación (lado IZQUIERDO)**

12.1 Lado IZQUIERDO: hallazgos locales observados durante la explantación (Por favor, seleccione la relevante) \*

Liberación de silicona dentro de la cápsula fibrosa

Fluido lechoso alrededor del implante

Liberación de silicona fuera de la cápsula fibrosa

Perforación de la piel

Sospecha de inflamación

Engrosamiento o granulación de la cápsula

Calcificación Capsular de Granuloma dentro del tejido glandular mamario

La ruptura del implante se produjo durante la explantación

Sospecha de linfoma anaplásico de células grandes

Sospecha de tumores malignos de mama

Otro

12.1.1 Por favor, especifique otros hallazgos locales observados. \*

12.2 Hallazgos patológicos regionales o sistémicos observados durante la explantación (lado IZQUIERDO). Por favor, seleccione la relevante:\*

Inflamación

Infección

Estado de ganglios linfáticos

Silicona mas allá del área local

Otros tumores malignos

No hay resultados

12.2.1 Por favor, seleccione para la inflamación. \*

Regional

Sistémico

12.2.2 Por favor, seleccione para la infección. \*

Regional

Sistémico

12.2.3 Por favor, seleccione para el estado de los ganglios linfáticos. \*

Ganglios linfáticos axilares agrandados

Ganglios linfáticos distantes agrandados

12.2.4 Por favor, seleccione para la silicona más allá del área local. \*

Silicona en los ganglios linfáticos axilares

Silicona en los ganglios linfáticos distantes

12.2.5 Por favor, seleccione para otros tumores malignos. \*

Regional

Sistémico

### **13. Estado del explante después de la explantación (lado IZQUIERDO)**

13.1.1 El implante IZQUIERDO estaba visiblemente roto. \*

Sí No

13.1.1.1 Por favor, especifique la ruptura. \*

Destruído / fundido

Lágrima estenopeica

13.1.2 El implante IZQUIERDO: tuvo un cambio en la consistencia del implante \*?

Sí No

13.1.2.1 Por favor especificar el cambio en la consistencia del implante. \*

13.1.3 El implante IZQUIERDO: tuvo un derrame de gel \*?

Sí No

13.1.3.1 Sírvase especificar (ver fotos) las imágenes son cortesía del Profesor Dr. Dirk W. Schubert, Centro de Investigación de Implantes mamarios de silicona, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg \*

Cohesivo

Menos cohesivo

13.1.4 Implante IZQUIERDO: Localización de la falla: \*

Anterior - centro

Posterior - centro

Periférico - ecuatorial

13.1.4.1 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Anterior - Central \*

13.1.4.2 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Posterior - central. \*

13.1.4.3 Por favor, estimar el tamaño de la insuficiencia en mm para el Periférico - Ecuatorial \*

13.2 Implante IZQUIERDO: información adicional sobre la falla:

13.3 ¿Fueron las investigaciones de laboratorio (por ejemplo, anatomía patológica, microbiología, etc) realizadas para este paciente? \*

Sí No

13.3.1 Sírvase proporcionar un resumen.

13.4 ¿Se efectuaron pruebas de laboratorio (por ejemplo pruebas químicas toxicológicas, mecánicas) en el implante? \*

Sí No

13.4.1 Sírvase proporcionar un resumen.

## **14. Información sobre el encuestado**

14.1 Nombre del encuestado \*

14.2 Puesto de trabajo \*

14.3 Datos de contacto del encuestado (e-mail y / o número de teléfono). \*

14.4 Dirección Clínica / hospital. \*

## **15. Comentarios adicionales**

15.1 Comentarios adicionales (Si sus comentarios son pertinentes respecto un tema específico mencionado anteriormente, indique el número de la pregunta.)

15.2 Los comités científicos de la Comisión Europea siguen la práctica de reconocer las contribuciones a los dictámenes científicos. ¿Quiere ser reconocido? \*

Sí No

15.3 ¿Cómo le gustaría ser reconocido? Por nombre, nombre y afiliación profesional, afiliación profesional, etc \*

## **Esquema para el análisis del explante**

Selección de los explantes a ser analizados

Los explantes deben cumplir con uno o más de los siguientes criterios:

- implantes izquierdo y derecho insertados al mismo tiempo. En la explantación, una reacción alrededor de uno de sus senos, pero no en el otro (ambos explantes deben ser analizados).
- El paciente tiene una reacción local grave en ambos senos.
- El paciente tiene una reacción sistémica grave.
- implantes izquierdo y derecho insertados al mismo tiempo. En la explantación, hay ruptura de un explante pero el otro parece ser normal.

Establecer un esquema coordinado, confiable y financiado entre los Estados miembros para la recopilación de explantes, almacenamiento y posterior análisis y procesamiento de los datos, el cual pueda estar directamente relacionado con las respuestas del cuestionario.

Para utilizar las respuestas de los cuestionarios, un tratamiento de la información sustancial es necesaria. Esto es sustancialmente mayor que una (no

remunerado) asignación de una tarea normal a un miembro de un grupo de trabajo. Así pues, se necesita apoyo financiero a un individuo / organización para llevar a cabo este trabajo.

Sin ese apoyo, es poco probable que vayamos a llegar a un entendimiento de:

- las causas de falla de los implantes
- la relación entre el daño del implante y los efectos adversos en el paciente
- los componentes de interés en los implantes
- los parámetros que se utilizarán para la futura vigilancia biológica.

#### Procedimiento propuesto.

##### i) Almacenamiento de muestras.

- Guardar todos los explantes en recipientes de plástico a temperatura ambiente. Los controles se deben dejar en los envases originales. Todos los envases deben estar etiquetados.
- Inspeccionar visual y físicamente todos los explantes y el estado del documento del explante.
- Desarrollar un archivo de datos / control detallado del explante.
- Seleccionar los explantes y controles para las pruebas y análisis basados en la información en el archivo de datos.

##### ii) Método de preparación

- Detallada inspección visual y física de las regiones de falla.
- Documentación de las regiones de falla y tipos de regiones de falla.
- Documentación de pesaje de los explantes y los controles y la verificación de volúmenes de relleno.
- Limpieza de los depósitos
- Medición de espesores de la envoltura alrededor de toda la envoltura.
- Comparativa de peso y grosor de las especificaciones originales proporcionadas por los fabricantes.
- El análisis microscópico de las envolturas y las regiones de falla.
- Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo.
- Microscopía óptica?

##### iii) Análisis mecánico

- Preparación de muestras de tracción - aproximadamente cinco muestras de hueso de perro utilizando la matriz de escala C ½ o matriz H2.
- Medida de la fuerza de rotura y la tensión de tracción utilizando un Instron o aparatos de ensayo comparable.
- Medir simultáneamente el alargamiento mediante un video o extensómetro mecánico.
- Medir módulos 100%, 200%, 300%, 400%, y 500%.
- Registrar la curva de tensión-deformación.
- Si los fallos de conexión son significativos, preparar muestras de parches y evaluar la fuerza de parches.
- Comparar los datos de explantes y de control.
- Comparar los datos de PIP con las normas europeas y estadounidenses, y también con Allergan,
- Datos de J & J, y Dow Corning.
- La aplicación de una evaluación comparativa de la calidad de la envoltura

del implante utilizando el procedimiento y la representación de los datos de acuerdo a Schubert et al 2013.

iv) El análisis químico

- Extracción de la envoltura y el gel.
- Análisis de los componentes metálicos.
- Análisis de alto y bajo peso molecular.

## **Apéndice II**

### **Resumen de los informes de casos con efectos adversos después de la implantación de PIP**

Lahiri y Waters en 2006 fueron los primeros en reportar un caso de un implante PIP roto. El paciente tenía un aumento de senos con implantes PIP 6 años antes. Dos años después de la implantación presentó múltiples ganglios linfáticos agrandados en la axila derecha. Ni señales de ruptura del implante o enfermedad de mama se pudo conocer en ese momento. Sin embargo, 18 meses después, la ecografía mostró una posible fuga del seno derecho y la aspiración con aguja fina del implante y de los ganglios linfáticos mostraron granulomas de silicona. Ella fue operada y en el implante se encontró ruptura con un gran desgarro en la parte trasera. Ocho ganglios linfáticos de la axila se retiraron y se reveló linfadenitis de silicona y el examen histológico de la cápsula fibrosa mostró granuloma de silicona.

Berry, en 2007, en respuesta a lo anterior, informó de un caso de ruptura del

implante PIP sólo 3 años después de la implantación. El paciente presentaba un nódulo linfático axilar derecho ampliado y el seno derecho ampliada. El ganglio linfático se eliminó y se encontró que contenía células vacuoladas, macrófagos espumosos y células gigantes multinucleadas (silicona y reacción a cuerpo extraño). El implante fue ampliamente desgarrado y rodeado de fluido viscoso nublado. El autor puso en duda la fiabilidad de los implantes PIP e informó de su intención de suspender el uso de los implantes PIP.

Cawrse y Pickford (2011) informaron de un caso de un paciente que 5 años después del aumento de implantes mamarios PIP bilaterales se presentó con un período de 4 semanas de hinchazón de la mama izquierda con una marcada linfadenopatía axilar. Una punción del seno reveló líquido turbio amarillento estéril, que se repitió en cuestión de horas y el paciente desarrolló pápulas rojizas en la fosa antecubital izquierda, en la mano izquierda, en el muslo izquierdo, y en la mano derecha. El paciente fue operado. La cápsula fibrosa en ambas mamas se encontró sumamente engrosada y bilateralmente floridamente inflamada. En el lado izquierdo, el líquido amarillento era abundante. Ambos implantes parecían intactos, pero con pegajosidad superficial sugerente de ruptura. No se encontraron bacterias en el examen de microbiología. El análisis histológico de la cápsula fibrosa reveló no caseificante inflamación granulomatosa florida rodea espacios claros acordes con partículas de silicona. La biopsia de una pápula en la zona cubital izquierda reveló la misma inflamación granulomatosa, pero no de silicona. Tres meses después de la capsulotomía parcial y el cambio de los implantes los senos permanecieron asintomáticos y las pápulas cutáneas se habían aplanado y demostraron una reducción de eritema. Los autores consideran que la prueba de las lesiones cutáneas fue la migración de granulomas de silicona.

Manikavasagar et al. (2013) encontró una fuerte difusión de los ganglios linfáticos que contienen silicona en una paciente que se presentó con plenitud supraclavicular bilateral. Varios ganglios linfáticos agrandados se encontraron en la región. El paciente tenía los implantes mamarios PIP 11 años antes por un aumento de senos prepectoral. Se sometió a la extirpación quirúrgica de los implantes mamarios rotos, así como a la escisión de siliconomas y ganglios linfáticos axilares hasta el nivel III. Los ganglios linfáticos variaron en tamaño desde 5 hasta 45 mm de dimensión máxima. El examen histológico confirmó linfadenopatía reactiva presumidamente por la exposición de silicona.

Kolios (2013) describe la linfadenopatía generalizada, tanto en la axila derecha como en la región del cuello justo en una mujer de 29 años de edad, quien recibió los implantes PIP hacía 5 años para el aumento mamario. El implante de la derecha se encontró roto y 14 ganglios linfáticos de la axila en nivel II, fueron intervenidos quirúrgicamente. El examen histológico de los ganglios linfáticos reveló linfadenopatía masiva.

Dieterich et al. (2013) describieron un caso de un implante PIP roto unilateral en una mujer asintomática de 29 años de edad con implante mamario cosmético. El aumento se realizó en 2004 en otro centro y la ecografía reveló que el implante izquierdo estaba roto. En la cirugía, el gel fue no cohesivo, el gel amarillento fue eliminado fácilmente. La capsulotomía se realizó a los dos lados y las muestras



de las zonas sospechosas y no sospechosas fueron enviadas para estudio histológico. El tejido fibrótico normal se encontraba en el sitio del implante intacto, mientras que en el sitio correspondiente a la ruptura del implante, había una extensa invasión de silicona en el tejido, fibrosis extendida con los macrófagos, y se observaron granulomas de silicona con histiocitos vacuolados, pero ningún signo de malignidad. Los autores recomendaron el examen histológico de rutina en los casos de retirada de los implantes PIP, pero no encontraron razón para la prueba de linfoma anaplásico de células grandes de forma rutinaria.

Gubitosi (2012) describe un caso de una mujer de 47 años de edad, que en 1998 recibió los implantes PIP para el aumento mamario. Se presentó con un nódulo de unos 2,5 cm. en el pecho junto a la cápsula del implante de mama. La histología reveló carcinoma ductal infiltrante. La paciente fue sometida a mastectomía con conservación de piel y reconstrucción inmediata con un implante submuscular. El examen histológico reveló inflamación granulomatosa de células grandes alrededor de material extraño. Los ganglios linfáticos, sin cáncer, mostraron una extensa acumulación de macrófagos espumosos que contenían material extraño. Los autores sugieren que la inflamación crónica puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, y son partidarios del intercambio de los implantes viejos. Cabe señalar que no se puede hacer ninguna asociación causal entre el cáncer de mama y el granuloma de silicona / reacción a cuerpo extraño sobre la base de uno de esos casos. Con el elevado número actual de los cánceres de mama y de alto número de receptores de implantes mamarios de silicona, un caso puede tener ambos - una ruptura complicada y el cáncer de mama - de vez en cuando.

García Callejo (2013) en un artículo escrito en español, pero con un resumen, descrito en Inglés, describió la linfadenitis de cuello debido a un granuloma de silicona en presencia de los implantes mamarios. Dentro de un período de 10 años, los autores identificaron 12 casos con adenopatías, en las partículas de silicona que contiene cuello, histológicamente confirmado por aspiración con aguja fina. Todas las mujeres tenían implantes PIP (comunicación personal). Ellas representaban el 3,5% de los pacientes atendidos por el estudio de los ganglios linfáticos del cuello. Quitaron los detectados por el examen físico y la TC en 5 casos, debido a las características patológicas del nodo o una historia maligna previa. En 2 de estos nodos se repitió, y el tamaño del nodo también aumentó en 2 de los otros 7 casos no operados. Después de la extracción del implante, las fugas de silicona se observaron en sólo 7 casos. Los autores concluyeron que la silicona de gel cohesivo utilizado para los implantes mamarios puede generar un aumento de adenopatías del cuello como un efecto secundario debido a las reacciones sistémicas contra la silicona cuando se migra en casos de falla del implante. Las escisiones de esos nodos por lo general no ofrecen buenos resultados a largo plazo.

Malata et al. . (2013), en una carta reciente informó sobre 6 operaciones consecutivas en mujeres con implantes PIP, originalmente operadas en otros lugares por cirujanos no plásticos. Todas las mujeres tenían síntomas clínicos de ruptura del implante, con al menos dos de los siguientes cinco características: molestias en los senos, malestar axilar, tejidos blandos, hinchazón de los senos,

hinchazón axilar, o cambio en la consistencia de la mama. Todas las mujeres se sometieron a la ecografía y la resonancia magnética. Todos los pacientes tenían al menos un implante roto. los hallazgos durante la cirugía incluyen la extravasación de silicona con material purulento en los bolsillos. la mitad de los pacientes tenían granuloma de silicona y se sometieron a resecciones axilares. Los autores recomiendan a las mujeres implantadas un algoritmo clínico, que incluye capsulectomía para todos PIP.

### **Generaciones de implantes mamarios - Definición:**

Por simplicidad y para comparar los implantes sobre los estudios, los implantes se han clasificado por las generaciones.

Idealmente, la agrupación debe tomar en consideración características específicas de diseño: capacidad de resistencia de la envoltura, el grosor, la permeabilidad y la superficie entre otras cosas. La composición de gel debe ser conocido; la cantidad de silicona reticulada, cantidad de siloxanos de bajo peso molecular, viscosidad, etc Estos parámetros son raramente conocidos públicamente, y en lugar algunas de las características comunes se han utilizado para clasificar los implantes en generaciones.

Parece haber consenso en la mayor parte de la literatura de que los implantes de primera generación tenían envolturas gruesas y el gel era más bien viscoso. Los primeros implantes también tenían un parche de Dacron para asegurar una posición estable. Debido a la firmeza de los implantes, se produjeron implantes más suaves y flexibles de segunda generación con envolturas más finas y gel menos viscoso. (Todas las superficies lisas). Debido a los altos índices de ruptura, la alta tasa de derrame de gel, así como la alta tasa de contractura capsular, los implantes con envoltura recubierta con barrera de bajo derrame se comercializaron y posteriormente fueron clasificados como implantes de tercera generación. Estos implantes se siguen produciendo y con superficies tanto lisas como texturizadas. La mayoría está de acuerdo en que los implantes de cuarta generación tienen una mayor cohesividad / reticulación del gel de silicona, que permite la producción de implantes contorneados. Algunos consideran la quinta generación como implantes de un gel estable de dos componentes. Las membranas utilizadas en los implantes de generaciones posteriores parecen ser el mismo que en los implantes de tercera generación a partir de las diferentes empresas.

Los fabricantes no cumplen con esta categorización; cada uno tiene su propia terminología para describir los detalles de los productos para cada implante.

Para simplificar, la categorización según el año calendario de la producción / implantación o un híbrido entre esta y los detalles de los implantes, se usa comúnmente. Pero es preciso señalar, que algunos fabricantes han producido más de una generación de implantes, al mismo tiempo, y los implantes se pueden utilizar durante un máximo de 5 años después de la producción. Una empresa puede haber mejorado la tecnología en un periodo, otros antes o después. Además, hay bastantes grandes discrepancias en cuanto a si los distintos modelos han estado disponibles en los diferentes países. Hasta 1992, los nuevos modelos de implantes mamarios de silicona fueron comercializados

generalmente en los EE.UU. en primer lugar, seguido por Canadá y algunos de los países europeos más grandes. Después de 1992, cuando el uso gratuito de los implantes mamarios de silicona fue restringido en los EE.UU. la comercialización de nuevos productos se ha centrado en Europa, Sudamérica y el mercado asiático.

### Apéndice III

#### Los estudios publicados sobre la ruptura de implantes mamarios de silicona

	Generaciones	Numero de implantes con mujeres		Media de edad del implante (rango), años	% de ruptura por mujeres con implante		Método de examen
<b>Estudios de implantes PIP del 2001-2010</b>	Todos son PIP de tercera o cuarta						
grupo de estudio de expertos del Reino Unido - los dispositivos explantados			1.565	?		31.1 (incl. derrame de gel)	cirugía
Estudio ASNM francés 2013		16.426	28.276	? 5-6 de ruptura		15.6	cirugía
Estudio español 2013		1500	2755	?	25.6		cirugía
Estimación de				5 años	10		

Supervivencia Español, 2013				10 años	45		
Estudio TGA Australiano ** 2012		~ 5000	13.000	?		General 3.3	cirugía o la proyección de imagen
Estudio sueco MPA **		4.082			2.2		cirugía
Berry y Stanek, Estimación de Supervivencia, 2013		460		10		19-40	ecografía y cirugía
Maijers y Niessen, 2012 ***		112	224	9.3 (9.2 - 11.1)	33	24.1	RM
Quba Quba y Chummun y McLean, 2013		338	676	7.8 (1-13)	35.2	21.3	cirugía
Crouzet et al, 2012		39	78	7		21.8	cirugía
Crouzet et al, 2012		71	76	1.8		3.9	cirugía
Aktuof et al., 2012		99	192	? implantado en 2005-10	17.2	12	ecografía y RM
Carillon et al, 2012		31	33	1.3		9	RM de toda cirugía, de 8

	Generaciones	Numero de implantes mujeres	de con	Media de edad del implante (rango), años	% de ruptura por mujeres con implante		Método de examen
<b>Estudios de implantes no PIP</b>							
Brown et al. 2000 Diferentes implantes, 70% Surgitek ****	gran parte 2		687	16.4 (6.4-28)	69	55	RM
Hölmich et al. 2001. Diferentes implantes	1,2,3		533	12 (2-25)	36	26	RM
Subconjunto de estudio anterior *****	3		263	7 (3-11)		7-14	RM
Hölmich et al. 2003. Diferentes implantes. estimación de la supervivencia	3			10		15-17	RM
Collis y Sharpe, 2007 Implantes Mentor	3	149	298	8.9 (4.8-13.5)	15	11	RM
Mentor FDA de 6 años de seguimiento Estudio Cunningham et al. 2009 ****	3	420 (50% en ultima RM)		6	General 3.7 (1.1-11.6)**	2.6	RM y estimación Kaplan Meier
Inamed / Allergan FDA 6 - año de seguimiento de estudio Spear et al, 2007 ****	3	30 % de 715		6	(2.3-9.3)****	3.5	RM y estimación Kaplan Meier
Inamed / Allergan FDA 10 - años de seguimiento, la FDA 2011 *****	3			10	(6.3-27.2)**		RM y estimación Kaplan Meier
Mentor FDA de 8 años de seguimiento, la FDA 2011 *****	3			8	(13.6-21.3)**		RM y estimación Kaplan Meier
Heden et al.2006 Inamed/Allergan	3	106	199	10.9 (9.5-13.2)		8	RM
Heden et al. 2009 Allergan 410	4	163	300	8 (5-11)		1.7	RM
Allergan / Natrelle FDA 6 - estudio de seguimiento años,	4	30% de 941		6	64	3.8	RM y estimación Kaplan Meier

Maxwell et al. 2012 ****							
Sientra / Silimed FDA 5 - Estudio de un año de seguimiento Stevens et al. 2012 ****	4	571		5	Gener al 1.8 (0- 4.2)****		RM y estimación Kaplan Meier
Mentor CPG FDA estudio de seguimiento de 6 años Hammond et al, 2012 ****	4	419		6	(0-2.9) ****		RM y estimación Kaplan Meier

\* Generaciones es una categorización simplificada basada en mejoras en el diseño del implante y si no se conocía entonces en tiempo calendario de la producción. Véase el apéndice para la explicación

\*\* Las cifras australianas y suecas se basan en informes de la TGA / MPA, incluidas las rupturas confirmadas. Las cifras están presumiblemente sub-registradas.

\*\*\* Este estudio incluyó implantes PIP desde 2000 y 2001 y no encontró diferencias en las rupturas.

\*\*\* Este estudio incluyó implantes PIP desde 2000 y 2001 y no encontró diferencias en las rupturas.

\*\*\*\* Los implantes Surgitek no se produjeron después de 1991 y se han encontrado con más altos índices de ruptura que otros implantes comparables.

\*\*\*\* 4 cohortes de mujeres participaron en los estudios de seguimiento de la FDA: aumento, revisión de aumento, reconstrucción y revisión de la reconstrucción, el número de rupturas difiere entre las cohortes

\*\*\*\*\* Los números difieren dependiendo de la definición de la generación utilizada.

\*\*\*\*\* Estos informes no presentan tasas generales de ruptura o índices de ruptura de implantes. La gran mayoría de los implantes en ambos grupos son principalmente el aumento los cuales tienen la menor tasa de ruptura. El seguimiento fue de 66% para las mujeres con implantes Allergan y el 58% para las mujeres con implantes de Mentor.