

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES:
ASOCIACIÓN CON LOS IMPLANTES MAMARIOS.**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D^a ANA PUIG CHILET

Tutor:

Dr. CARLOS A. FUSTER DIANA

Valencia, a 10 de Mayo de 2021



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLÓGIA**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Universidad Católica de Valencia la confianza que depositó en mi al ofrecerme la oportunidad de ocupar una de sus solicitadas plazas en el Grado de Medicina. Sin todos aquellos que un día os volcasteis en este proyecto de Universidad no podría haber cumplido mi sueño de ser médico. Gracias.

Agradecer además a todo el profesorado su indudable vocación docente; de cada uno de ellos he podido llevarme, no solo una formación académica inmejorable, sino también, y más importante, un aprendizaje personal. Y en especial a mi tutor, el Doctor Carlos Fuster, por guiarme durante estos últimos meses y transmitirme su innegable experiencia y profesionalidad. Gracias.

Por otro lado e igual de importante, me siento profundamente agradecida con mi familia y en particular con mis padres, Ana y Javier. Gracias por haber apostado siempre por mi y por mi educación, por acompañarme en estos seis duros años y desde siempre, por sacrificaros para que yo cumpliera mi sueño y por ser el mejor referente para mí. Siempre estaré en deuda con vosotros. Gracias.

Para acabar, gracias a ti Álvaro. Sin ti esto no habría sido posible. Eres mi ejemplo a seguir en este camino de la medicina que ambos elegimos. No podría haber escogido mejor compañero de vida. Gracias.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLÓGÍA**

RESUMEN

Introducción y Objetivos: Se ha objetivado en pacientes portadoras de implantes mamarios una preocupante asociación entre estos y una serie de casos de linfoma: el Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios (LACG-AIM). Aunque su incidencia es incierta, los casos aumentan exponencialmente, por lo que resulta fundamental consolidar los conocimientos disponibles actualmente. El objetivo principal de esta revisión es esclarecer dicha asociación y, secundariamente, analizar diferentes factores etiopatogénicos, como la superficie de los implantes y el biofilm bacteriano, además de sintetizar la clínica, tratamiento y pronóstico de esta patología.

Material y Método: Revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, MEDES, SciELO y ScienceDirect, recopilando los artículos publicados entre 2014 y 2021.

Resultados: Se obtuvieron un total de 555 artículos candidatos y, tras el proceso de selección, fueron 24 los que integraron la revisión y se analizaron en profundidad.

Conclusiones: Los implantes mamarios, y en concreto los de superficie macrotextrizada, parecen incrementar el riesgo de LACG-AIM. Aunque la fisiopatología es multifactorial, el biofilm bacteriano apunta ser uno de los principales mecanismos etiopatogénicos. Se presenta aproximadamente en mujeres de 50 años, tras 10 desde la colocación de las prótesis y más frecuentemente en forma de seroma tardío. La herramienta terapéutica principal es la capsulectomía total y extracción de la prótesis, presentando la enfermedad un pronóstico muy favorable. La falta de notificación de casos dificulta la veracidad de la información y hace necesario estandarizar los criterios para reportar los incidentes.

Palabras clave: Linfoma Anaplásico de Células Grandes, Implantes mamarios, Prótesis mamarias

ABSTRACT

Introduction and Objectives: A worrying association has been observed between patients with breast implants and a series of cases of lymphoma: Large Cell Anaplastic Lymphoma Associated with Breast Implants (BIA-ALCL). Although its incidence is uncertain, the cases increase exponentially, so it is essential to consolidate the currently available knowledge. The main objective of this review is to clarify this association and, secondarily, to analyze different etiopathogenic factors, such as the surface of the implants and the bacterial biofilm, in addition to synthesizing the symptoms, treatment and prognosis of this pathology.

Material and Method: Bibliographic review in PubMed, MEDES, SciELO and ScienceDirect databases to collect the articles published between 2014 and 2021.

Results: A total of 555 candidate articles were obtained and, after the selection process, there were 24 which integrated the review and were analyzed in depth.

Conclusions: Breast implants, and specifically those with a macrot textured surface, seem to increase the risk of BIA-ALCL. Although the pathophysiology is multifactorial, the bacterial biofilm appears to be one of the main etiopathogenic mechanisms. It occurs in approximately 50-year-old women, 10 years after prosthesis placement and more frequently in the form of a late seroma. The main therapeutic tool is total capsulectomy and removal of the prosthesis, presenting the disease a very favorable prognosis. The lack of notification of cases hinders the veracity of the information and makes it necessary to standardize the criteria for reporting incidents.

Keywords: Anaplastic Large Cell Lymphoma, Breast implants, Breast prostheses

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Contexto histórico	2
1.2. Implantes Mamarios	6
1.2.1. Tipos de Implantes Mamarios	9
1.2.1.1. Clasificación según contenido.....	9
1.2.1.2. Clasificación según forma	10
1.2.1.3. Clasificación según textura	12
1.2.2. Efectos Secundarios del Implante Mamario.....	16
1.2.2.1. Rotura del implante.....	16
1.2.2.2. Contractura	17
1.2.2.3. Seroma.....	17
1.2.2.4. Rotación del implante.....	18
1.2.2.5. Infección.....	19
1.2.2.6. Hematoma	19
1.2.2.7. Dolor mamario	19
1.2.2.8. Enfermedades del tejido conectivo	20
1.2.2.9. Lactancia.....	20
1.2.2.10. Otras consideraciones.....	20
1.3. Linfoma Anaplásico de Células Grandes.....	21
1.3.1. Epidemiología.....	21
1.3.2. Etiopatogenia	22
1.3.3. Clínica.....	25
1.3.4. Diagnóstico.....	26

1.3.4.1. Mamografía.....	26
1.3.4.2. Ecografía.....	27
1.3.4.3. Resonancia Magnética Nuclear	28
1.3.4.4. Medicina Nuclear	28
1.3.4.5. Anatomía Patológica e Inmunohistoquímica	29
1.3.5. Estudio de Extensión	31
1.3.6. Notificación.....	32
1.3.7. Tratamiento	34
1.3.8. Pronóstico	36
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	37
2.1. Hipótesis	37
2.2. Objetivo Principal.....	37
2.3. Objetivos Secundarios.....	37
3. MATERIAL Y MÉTODO	38
3.1. Diseño	38
3.2. Estrategia de Búsqueda	38
3.3. Criterios de Inclusión y de Exclusión	39
3.4. Extracción de datos	40
3.5. Síntesis y Análisis de datos.....	40
4. RESULTADOS.....	41
5. DISCUSIÓN	54
6. CONCLUSIONES	71
7. BIBLIOGRAFÍA	72
8. ANEXOS	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los tipos de superficie en implantes mamarios.....	13
Tabla 2: TNM propuesto para el BIA-ALCL	31
Tabla 3: Estadios propuestos para el BIA-ALCL	32
Tabla 4: Variables con valor pronóstico asociadas al BIA-ALCL.....	36
Tabla 5: Artículos sobre BIA-ALCL seleccionados para la revisión.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prótesis mamarias según su forma.....	12
Figura 2: Cápsula de un implante liso subcutáneo	14
Figura 3: Cápsula de un implante texturizado	15
Figura 4: Seroma	18
Figura 5: Distribución geográfica de la incidencia del BIA-ALCL	21
Figura 6: Factores etiopatogénicos para el desarrollo de BIA-ALCL	22
Figura 7: Biofilm Bacteriano	23
Figura 8: Etiopatogenia del biofilm.....	24
Figura 9: Mamografía BIA-ALCL.....	26
Figura 10: Ecografía BIA-ALCL	28
Figura 11: TC de tórax, PET-TC y RMN axial en dos pacientes con BIA-ALCL...29	
Figura 12: Histología BIA-ALCL.....	30
Figura 13: Algoritmo de actuación ante la sospecha de BIA-ALCL.....	33
Figura 14: Algoritmo-resumen de tratamiento y seguimiento de BIA-ALCL.....	35
Figura 15: Diagrama de flujo de selección de artículos para la revisión	42
Figura 16: Riesgo acumulado de BIA-ALCL por cada millón de mujeres por edad alcanzada.....	55
Figura 17: Proporción acumulada de BIA-ALCL por 10.000 implantes durante 20 años	60
Figura 18: Riesgo de BIA-ALCL por cada 10.000 implantes-año.....	61
Figura 19: Proporción acumulada de BIA-ALCL por 10.000 implantes durante 17 años	62
Figura 20: Número de bacterias según la texturización de las prótesis	64
Figura 21: Especies bacterianas encontradas en el BIA-ALCL.....	65

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ALCL: Anaplastic Large Cell Lymphoma

LACG: Linfoma Anaplásico de Células Grandes

BIA-ALCL: Breast Associated – Anaplastic Large Cell Lymphoma

LACG-AIM: Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes
Mamarios

OMS: Organización Mundial de la Salud

PU: Poliuretano

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

ECO: Ecografía

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

TC: Tomografía Computarizada

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones

F-FDG: Fluordesoxiglucosa

LDH: Lactato Deshidrogenasa

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y los Productos Sanitarios

CCAA: Comunidades Autónomas

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

NNH: Number Needed to Hurt

OR: Odds Ratio

RR: Riesgo Relativo

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLÓGÍA**

1. INTRODUCCIÓN

El uso de implantes mamarios es considerado actualmente un procedimiento habitual, tanto en la práctica clínica como en la sociedad; cuya finalidad puede ser tanto estética, en el caso de las mamoplastias de aumento, como reconstructiva, ya sea por un cáncer de mama previo o por cirugías de reducción de riesgo para el mismo cáncer.

Como cualquier otro material protésico de uso quirúrgico, presentan una serie de complicaciones entre las que destacan la contractura capsular, infecciones, hemorragias, seromas, rotura del implante, etc.

A pesar de los numerosos efectos adversos existentes, no se había descrito una relación entre estas prótesis y el desarrollo de cáncer de mama como posible complicación; sin embargo, en estas dos últimas décadas, se ha objetivado en pacientes portadoras de estos implantes, una preocupante asociación entre estos y una serie de casos de linfoma: el Linfoma Anaplásico de Células Grandes (ALCL: Anaplastic Large Cell Lymphoma; LACG en español). ⁽¹⁾

Este linfoma, descrito concretamente en pacientes con prótesis mamarias, presenta una serie de características particulares y diferenciadoras frente a linfomas similares, que han llevado a su denominación específica como Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios (BIA-ALCL: Breast Implant Associated - Anaplastic Large Cell Lymphoma; LACG-AIM en español). ⁽¹⁾

Aunque es cierto que se trata de un hecho infrecuente y con una incidencia real desconocida, el número de casos notificados está aumentando de forma exponencial, puesto que se estima que, más de 10 millones de mujeres se someten anualmente a intervenciones que requieren el uso de estos implantes, habiendo la OMS calculado la prevalencia de los mismos en alrededor de 1 de cada 400 mujeres. ⁽²⁾

Cabe destacar por tanto, que el pronóstico de estas pacientes dependerá, al igual que en el resto de enfermedades neoplásicas, de la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento con fines curativos en el momento del diagnóstico. Esta posibilidad va a depender fundamentalmente de un diagnóstico precoz; por este motivo, los profesionales sanitarios encargados del seguimiento de estas pacientes deben conocer esta posible complicación con el fin de ser capaces de sospecharla y reconocerla a tiempo. ⁽³⁾

En definitiva, resulta de vital importancia el abordaje de estos casos mediante el estudio del material protésico y factores de riesgo asociados, del prototipo de paciente y formas clínicas de presentación, así como de la adecuación de las técnicas terapéuticas empleadas. Todo ello con el fin de investigar la etiopatogenia de esta enfermedad y poder establecer una serie de recomendaciones, tanto para su manejo por parte de los sanitarios, como de cara al paciente y al uso de los diferentes implantes.

1.1. Contexto histórico

Es en los últimos años del siglo XIX donde se encuentran por primera vez referencias sobre intentos por parte de los cirujanos de la época de realizar las primeras reconstrucciones mamarias.

En 1887, en Francia, Verneuil realizó la primera reconstrucción empleando parte de una mama sana para tratar de reconstruir la contralateral que había sido extirpada. ⁽⁴⁾ Años después en este mismo siglo, al alemán Vincenz Czerny procedente de la ciudad alemana de Heidelberg, se le atribuye la primera mamoplastia de aumento. La paciente en cuestión era una cantante de 41 años que había visitado al propio Czerny y a otro cirujano debido a la ansiedad y el malestar que le generaba una importante inflamación y dolor en la mama izquierda. Dicha inflamación estaba originada por una mastitis intersticial derivada de un adenofibroma que la paciente tenía en dicha mama. Tras repetidas consultas con

los cirujanos, la paciente finalmente accedió a ser sometida a una mastectomía con el fin de solventar los problemas que padecía. Czerny describió que la marcada asimetría generada por la resección de una de sus mamas resultaría un obstáculo muy importante en su carrera como cantante. No obstante, el cirujano alemán vio en un lipoma, que la artista tenía en su región lumbar derecha de tamaño aproximadamente de un puño, una oportunidad y realizó la primera cirugía de aumento mamario recolocando el tumor. Posteriormente, Czerny realizó un control evolutivo de la intervención y no observó crecimiento de dicho lipoma en la región mamaria, con lo que afirmó que su intervención había resultado un éxito. ⁽⁵⁾

En 1889 se realizó la primera mastectomía radical para el tratamiento del cáncer de mama localizado por el cirujano William Halsted. ⁽⁶⁾ No obstante, la línea de pensamiento de Halsted impidió la extensión de estas técnicas reconstructivas debido a que estipulaba que interferirían en el control local de la enfermedad pudiendo derivar en una recidiva de la misma. ⁽⁷⁾

Como alternativa, Halsted optaba por un cierre simple de la herida, ya sea con un cierre a gran tensión, o bien llevando a cabo una aproximación de los bordes con el fin de que consiguiesen cerrar por segunda intención. No obstante, debido a la gran morbilidad que generaba esta técnica, fundamentalmente una notoria limitación de la movilidad de la articulación del hombro y edema ipsilateral a la mastectomía, Halsted modificó su propia técnica pasando a conocerse como la mastectomía Halsted modificada. En esta variante de la mastectomía se conservan los músculos pectorales o, como máximo, se extirpa el pectoral menor, consiguiendo una menor morbilidad postoperatoria y siendo actualmente la técnica de extirpación de la mama más extendida. ⁽⁸⁾

Aunque en algunos lugares como Estados Unidos predominaban los principios de Halsted contra las técnicas de reconstrucción mamaria, en otros lugares como Europa, algunos cirujanos empezaban a valorar la idea de emplear dichas técnicas tras la realización de la mastectomía. ⁽⁸⁾ En un primer momento, algunos cirujanos europeos comenzaron a emplear colgajos musculocutáneos

como método de reconstrucción mamaria. El primer cirujano al que se le atribuye el uso de estos colgajos en dichas técnicas fue Igilio Tansini, un cirujano italiano que en 1906 notificó los mismos problemas que refería Halsted tras la mastectomía. Debido a las grandes heridas y la dificultad que presentaban estas en el cierre, el italiano comenzó a emplear un colgajo de piel y músculo dorsal ancho subyacente, transfiriéndolo para cerrar los defectos causados por la mastectomía. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ Posteriormente, otros cirujanos del viejo continente emplearían la misma técnica o bien otras similares basadas en el uso de colgajos. En ese mismo año, un cirujano francés, Louis Ombredanne, desarrolló una técnica en la que empleaba un colgajo del músculo pectoral menor para la reparación del montículo mamario, siendo que la piel suprayacente era reparada con otro colgajo, esta vez cutáneo, procedente de la región toracoabdominal y teniendo su pedículo a nivel de la zona axilar. ⁽⁸⁾ Este método se diferenciaba, además de otras cirugías de reconstrucción, en que la reparación mamaria se realizaba en el mismo acto quirúrgico. ⁽⁷⁾

Sin embargo, debido a las enseñanzas de Halsted y a sus principios de que cualquier técnica reparadora de la mama iba en contra del control local de la enfermedad, estas técnicas cayeron en desuso. ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ ⁽¹⁰⁾

En las primeras décadas del siglo XX, algunos cirujanos, con el objetivo de desarrollar una técnica de reconstrucción mamaria fiable, pusieron su mirada en otro tipo de tejido con el fin de obtener mejores resultados, en concreto el tejido graso. Esta vez, el cirujano Bartlett en 1917, en pacientes en las que la indicación de mastectomía había venido dada por mastitis fibroquística, reconstruía la mama con tejido adiposo procedente de la región glútea, parte externa de los muslos y región abdominal anterior. ⁽¹¹⁾ No obstante, este tejido adiposo sufría posteriormente un proceso de reabsorción con la consiguiente pérdida del volumen mamario y haciendo que los resultados no fuesen los deseados. Este problema fue tratado de solventar mediante injertos dermograsos o dermograsofasciales. Sin embargo, estos últimos tampoco demostraron buenos resultados, debido en parte, a que también sufrían la absorción del componente graso del injerto, así como problemas añadidos como la licuefacción, calcificación y necrosis grasa. ⁽⁴⁾

Finalmente, debido a las complicaciones que ocasionaban a largo plazo este tipo de reconstrucciones con tejido adiposo, como calcificaciones y fibrosis, que terminaban con un endurecimiento de la mama y aspecto poco estético, dichas intervenciones se abandonaron en favor de otras distintas. ⁽¹²⁾

Estas reconstrucciones, en las que parte del injerto estaba constituido por tejido graso, fueron de nuevo empleadas a mediados del siglo XX. En esta ocasión, fueron Locragne y sus colaboradores los que emplearon un colgajo dermograso el cual estaba desepitelizado y era obtenido de la región inframamaria. A diferencia de los anteriores intentos realizados en la segunda década del siglo, tras un seguimiento de 11 años no se observó reabsorción del tejido graso, siendo dicho éxito atribuido a la preservación de una red subcutánea de vasos sanguíneos. No obstante, y pese a los buenos resultados, estas técnicas también caerían finalmente en desuso con el desarrollo de las prótesis mamarias. ⁽¹³⁾

A lo largo de la evolución de la cirugía de reconstrucción mamaria se desarrollaron otras técnicas no tan conocidas. Un ejemplo de estas fueron los colgajos cutáneos que, procedentes de diferentes localizaciones anatómicas, se emplearon con este fin. Como el utilizado por Kleinschmidt, que empleaba un colgajo procedente de la región axilar ipsilateral, para reparar el defecto ocasionado por la mastectomía y al mismo tiempo regenerar el montículo mamario. ⁽⁴⁾ ⁽⁸⁾ Holdsworth en 1956 y posteriormente Pontes en 1973, empleaban también un colgajo cutáneo, pero a diferencia del ejemplo anterior, en estas intervenciones la región donante era la mama contralateral. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾ Otros cirujanos optaban por buscar zonas más alejadas del defecto mamario para obtener dichos colgajos cutáneos, entre ellos destacan Gillies y Millard, los cuales obtenían los colgajos del abdomen o el tórax inferior basándose en un pedículo tubular. Posteriormente, en múltiples intervenciones estos colgajos eran transferidos a la zona mastectomizada en un proceso que, en algunos casos, llegaba a extenderse hasta un año de duración, con lo que este tipo de intervenciones nunca llegaron a tener una gran popularidad. ⁽⁷⁾ ⁽¹⁶⁾

1.2. Implantes Mamarios

Los mayores impulsores del uso de implantes mamarios en la cirugía de reconstrucción mamaria fueron Thomas Cronin y Frank Gerow, en colaboración con el laboratorio Dow Corning Corporation. El desarrollo de este proyecto se llevó a cabo en 1961, la primera vez que dichas prótesis fueron implantadas fue en 1962 y finalmente fueron presentadas en 1964. Pronto se demostraría la buena tolerancia que presentaban las pacientes hacia dichas prótesis mamarias, en parte por la buena adaptación que la silicona resultó tener en los tejidos humanos y por otro lado, porque el interior de la prótesis estaba constituido por gel de silicona, el cual confería una textura que se asemejaba mucho a la de la mama natural. ⁽¹⁷⁾

Posteriormente, otros investigadores probarían diferentes composiciones para las prótesis mamarias. En primer lugar, en Francia, Arion mantenía la misma cubierta externa que empleaban en sus prótesis Cronin y Gerow, es decir, una envoltura de elastómero de silicona, pero sustituía el material interior. En su defecto, estas prótesis eran rellenas de líquido, dextrano o polivinilpirrolidona, con buenos resultados. Un mecanismo parecido emplearía Jenny en 1967, cuyas prótesis tenían un mecanismo valvular y eran rellenas con suero fisiológico. También se probarían en la siguiente década prótesis que aunaban los dos diseños anteriormente descritos, ya que estaban compuestos por dos compartimentos, uno relleno de gel de silicona y otro que se expandía con suero fisiológico intraoperatoriamente, facilitando de esta manera la implantación de la prótesis. ⁽¹⁸⁾

No obstante, el desarrollo de las prótesis mamarias se vería entorpecido, debido a que en algunos países fueron prohibidas en 1992 porque se relacionaron con la aparición de algunos casos de enfermedades sistémicas inflamatorias autoinmunes. Como consecuencia de este hecho, se propició el desarrollo de algunas prótesis cuyo relleno eran materiales alternativos biocompatibles, como los triglicéridos o la hidrogelatina. Sin embargo, el remedio fue peor que la enfermedad, pues los implantes que habían sido rellenos de triglicéridos (principalmente aceite de soja) resultaron en una multitud de complicaciones que acabaron en la

prohibición de este tipo de prótesis por el año 2000. ⁽¹⁹⁾ Finalmente, las prótesis de silicona volverían a ser permitidas debido a que, tras numerosos estudios, no se evidenció ni se ha evidenciado todavía que exista asociación entre los implantes de gel de silicona y las enfermedades autoinmunes. ⁽²⁰⁾

Gracias al desarrollo que Cronin y Gerow propulsaron de los implantes mamarios, no solo se conseguiría la expansión de la intervención estética con el fin de un aumento mamario, sino que se lograría también un gran avance en la reconstrucción post-mastectomía. Uno de los dilemas que surgieron entonces fue cuáles eran el contexto clínico y momento idóneos para llevar a cabo esta reconstrucción. Freeman en primer lugar recomendaría en 1967 la reconstrucción con prótesis de silicona, ya sea inmediata o diferida, tras la realización de una mastectomía subcutánea en el contexto de lesiones benignas ⁽²¹⁾; y Snyderman y Guthrie posteriormente en 1971 detallaron el empleo, inmediato esta vez, de prótesis de silicona implantadas de manera subcutánea tras la mastectomía radical. ⁽²²⁾ Este último procedimiento sería el que predominaría durante la década de los 70, a pesar de las numerosas complicaciones que la propia técnica presentaba cuando se realizaba bajo una piel adelgazada de base: necrosis cutánea, desplazamiento del implante, contractura capsular, infección y otras muchas que terminaban abocando a la necesidad de retirar la prótesis. ⁽⁴⁾

Como consecuencia de estas complicaciones, Jarret y sus colaboradores desarrollaron una variante de la técnica en la cual la prótesis se implantaba submuscularmente, por debajo del pectoral mayor, tras la realización de la mastectomía subcutánea. ⁽²³⁾ Por otro lado, Gruber y sus compañeros compararían este nuevo tipo de implantación para las prótesis con la subcutánea en el caso de las mastectomías radicales modificadas. ⁽²⁴⁾ En estos estudios se comprobó que, cubrir la prótesis con la musculatura torácica, reducía la incidencia de contractura capsular, exposición del implante y facilitaba la reconstrucción mamaria inmediata. ^{(23) (24)}

Una de las posibles soluciones que se desarrollaron para mejorar la reconstrucción mamaria post-mastectomía fue el uso de los expansores tisulares, los cuales fueron desarrollados en la década de los 70 del siglo pasado. El concepto de expansor tisular hace referencia a una prótesis con una envoltura de silicona, hinchable mediante la inyección de suero fisiológico de manera percutánea, lo que permite que la prótesis vaya expandiendo de manera paulatina los tejidos blandos entre los que se encuentra.⁽²⁵⁾ Sería Radovan en el año 1978 quien extendería el uso de esta técnica en la reconstrucción mamaria. Dentro de esta técnica se han desarrollado dos tipos de expansores: los temporales y los permanentes.⁽²⁶⁾

En primer lugar, aparecieron los expansores tisulares temporales. El objetivo de estos es, mediante su expansión progresiva, distender los tejidos blandos de la pared torácica que se hayan conservado en la mastectomía, con el fin de que, tras esta técnica, se hayan distendido lo suficiente como para que puedan cubrir de manera correcta la prótesis definitiva que en un segundo tiempo será implantada.
(4) (26) (27)

Por otro lado, están los expansores tisulares permanentes. El uso de este material fue descrito en 1984 por Becker, el cual está compuesto por dos compartimentos: uno externo, que contiene gel de silicona, y uno interno, que era hinchado con suero fisiológico. Este tipo de expansores se ha desarrollado en la actualidad, adquiriendo diferentes texturas y formas, para adaptarlos mejor al contorno natural de la mama.⁽²⁸⁾

Finalizando con los expansores tisulares, se han convertido en la actualidad en una de las técnicas de reconstrucción mamaria de elección en una gran cantidad de centros. Han demostrado eficacia en la reconstrucción tras la mastectomía simple, radical modificada y subcutánea cuando los tejidos que han quedado resultantes de estas intervenciones se encuentran en buen estado, pero en poca cantidad. La principal alternativa a esta técnica es la reconstrucción autógena. Esta última la emplearemos principalmente cuando los tejidos que permanecen tras una

mastectomía son deficientes en cantidad y calidad, y por lo tanto es necesario el trasplante de tejidos autólogos que proceden de otra parte del cuerpo para cerrar el defecto. ⁽²⁷⁾ No obstante, la reconstrucción mamaria mediante expansores ha demostrado ventajas sobre su competidora, tales como: al no haber zona donante se evita la morbilidad generada por el trasplante en esta zona, la piel suprayacente a la intervención es de color y textura normal y se reduce el tiempo quirúrgico y de recuperación postoperatoria. Sin embargo, al igual que todas las técnicas quirúrgicas empleadas, la reconstrucción mediante expansores tisulares no está exenta de complicaciones, ya que principalmente podemos observar un deterioro de los implantes, que en algunas ocasiones conduce a un impacto sobre el resultado estético de la intervención. ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾

1.2.1. Tipos de Implantes Mamarios

Tradicionalmente las prótesis mamarias se han clasificado de acuerdo con tres criterios diferentes: el contenido, la forma y la textura.

1.2.1.1. Clasificación según contenido

En función de cuál es el relleno que compone los implantes mamarios, nos podemos encontrar dos grandes grupos de prótesis mamarias:

- **Silicona:** estos son los más empleados puesto que se estima que el 90% de los implantes que se usan en la actualidad son de este tipo. Presentan la ventaja de que su textura es más blanda y se asemeja mucho a la consistencia natural de la mama. Tienen también una menor tendencia a arrugarse con lo que son imperceptibles a la vista. El principal inconveniente que este tipo de relleno presenta es, que, en caso de ruptura, se puede producir una migración de la silicona hacia los ganglios axilares; además de que estas son más difíciles de visualizar, necesitando de una resonancia magnética nuclear para ser capaces de detectar este defecto. No obstante, este peligro se ha reducido de

manera significativa en los últimos años, gracias al desarrollo de prótesis compuestas por geles de silicona altamente cohesivos. Estos ofrecen una vida útil más prolongada que los anteriores, con menor tasa de ruptura, contractura capsular o mal posicionamiento; aunque a costa de una textura menos natural. ⁽³¹⁾

- **Suero salino:** actualmente su uso es muy limitado debido al gran avance de los implantes rellenos de silicona; no obstante, todavía son empleados en un gran número de intervenciones, tanto en procedimientos estéticos de aumento como en reconstrucciones mamarias post-mastectomía. Este tipo de prótesis tiene la gran ventaja de que, a diferencia de las anteriores, son muy seguras en caso de ruptura, debido a que el suero salino se reabsorbe con facilidad por el organismo sin provocar daño alguno. Además, en caso de ruptura, esta será mucho más fácil de identificar debido a la rápida pérdida de volumen de la mama afectada. Continuando con sus ventajas, la intervención quirúrgica para colocar este tipo de implantes es más sencilla debido a que la incisión es menor y al ser rellenos en el mismo acto quirúrgico, son una buena opción para aquellas mujeres con las mamas de diferentes tamaños. Sin embargo, las desventajas que presentan son: el tacto puede no resultar tan natural como el que logran las prótesis de silicona, el riesgo de ruptura es mayor, son más pesadas por lo que existe riesgo a largo plazo de caída de la mama, y presentan cierta tendencia a hacer arrugas (“rippling”), las cuales se observan fundamentalmente en el polo superior de la prótesis y en la zona del escote. ⁽³¹⁾

1.2.1.2. Clasificación según forma

Clásicamente nos hemos encontrado con dos grandes grupos dentro de la clasificación de las prótesis mamarias según su forma: redondas y anatómicas. No obstante, con el desarrollo de nuevos materiales y técnicas, en la actualidad podemos encontrar un tercer grupo que podría considerarse como un punto

intermedio entre los dos anteriores, ya que presenta beneficios de ambos. Este grupo recibe el nombre de prótesis ergonómicas.

- **Prótesis redondas:** fueron las primeras en ser empleadas. Son simétricas a lo largo de toda su superficie y con una distribución del contenido uniforme. La zona de mayor proyección se encuentra en el centro del implante y, por lo tanto, si hacemos una división por la mitad, tendremos la misma proporción de contenido tanto a un lado como al otro de la prótesis. La principal ventaja que presenta este tipo de implantes es la protección que confieren frente a la rotación, ya que, como se ha mencionado anteriormente, al ser de distribución simétrica no tendrá ninguna repercusión a nivel estético. No obstante, el principal inconveniente que presentan es, que en algunas ocasiones, no se consigue un resultado de apariencia natural, fundamentalmente en aquellas mujeres en las que el pecho previo a la intervención no tiene gran volumen. ⁽³¹⁾
- **Prótesis anatómicas:** también conocidas como prótesis en forma de lágrima. Este tipo de prótesis está especialmente diseñado para asemejarse a la anatomía natural de la mama. En este caso, el punto de mayor proyección del implante se encuentra desplazado hacia el polo inferior del mismo, con lo que se produce una distribución asimétrica del contenido, haciendo que la mayor parte de este se acumule en la mitad inferior del implante. Su principal ventaja es que otorga a la mama un aspecto mucho más natural que en el caso anterior. Sin embargo, presentará la desventaja de que, en caso de rotación, se perdería el efecto estético deseado con la intervención y que, generalmente, son necesarios abordajes quirúrgicos mayores. ⁽³¹⁾
- **Prótesis ergonómicas:** estas se caracterizan por estar compuestas por un material adaptativo que permite que el punto de máxima proyección del implante se desplace de acuerdo con la posición de la paciente.

Cuando la paciente se encuentra en bipedestación, el punto de máxima proyección del implante se desplaza hacia el polo inferior de la prótesis, de modo que la forma será similar a las anatómicas; por otro lado, cuando la paciente se encuentre en decúbito supino, el punto de mayor proyección del implante quedará centrado en el mismo, con lo que su apariencia será más similar a las redondas. De esta manera, se consigue que la prótesis simule los movimientos naturales de la mama, con lo que se consigue un resultado más estético y natural. ⁽³¹⁾



Figura 1: Prótesis mamarias según su forma. De izquierda a derecha: Redonda, Ergonómica y Anatómica. Extraído de Motiva Implants. ⁽³²⁾

1.2.1.3. Clasificación según textura

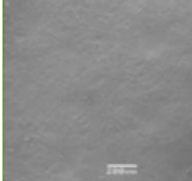
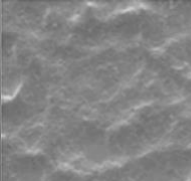
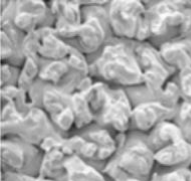
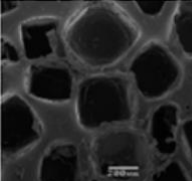
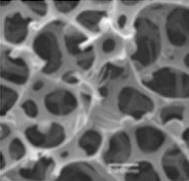
La superficie de las prótesis mamarias puede ser lisa o presentar algún tipo de texturización.

- **Lisas:** como bien indica su nombre, poseen una estructura superficial lisa. Van a formar una cápsula periprotésica superficial muy fina y a la cual se adhieren menos, lo que genera un mayor riesgo de desarrollar una contractura capsular. Ejemplos serían las Smooth® y Velvet®. ⁽³³⁾
- **Texturizadas:** este tipo de prótesis presenta en su superficie diferentes irregularidades: poros, depresiones, pilares, nódulos, etc. Estas prótesis texturizadas, ya sean unas u otras, buscan formar una cápsula periprotésica más irregular que en las lisas, con lo que mejora la

adherencia de la prótesis y se reduce el riesgo de desarrollar una contractura capsular. ⁽³³⁾ Dentro de este grupo podemos hacer la división entre dos tipos diferentes en función de la estructura que adoptan:

- *Macrotexturizadas*: poseen una texturización más gruesa con una mayor superficie de contacto. Dentro de este grupo destacan las Biocell[®], así como las prótesis de Poliuretano Silimed[®] (PU). Estas últimas están compuestas por una envoltura de silicona, que a su vez está recubierta por una capa de poliuretano. ⁽³⁴⁾
- *Microtexturizadas*: su texturización es más fina. Dentro de este subtipo destacamos las Siltex[®] y Nagor[®]. La tendencia en este momento es a emplear este tipo de prótesis. ⁽³⁴⁾

Tabla 1: Clasificación de los tipos de superficie en implantes mamarios. El tipo 1 hace referencia a las no texturizadas o lisas; tipo 2 son las microtexturizadas; tipos 3 y 4 las macrotexturizadas. Extraída de Mempin M, et al. ⁽³⁴⁾

TIPO DE SUPERFICIE	1	1	2	3	4
Texturización	Mínima	Mínima	Baja	Intermedia	Alta
Ejemplos	Smooth [®]	Velvet [®]	Siltex [®] , Nagor [®]	Biocell [®]	Poliuretano Silimed [®]
Imagen microscopio electrónico					

En este momento resulta importante conocer el concepto de cápsula periprotésica. Esta es una estructura generada por el propio organismo y cuyo principal objetivo será el de aislar el cuerpo extraño, que es el implante mamario, del resto de los tejidos. Se trata de un proceso regenerativo local mediante la formación de un tejido cicatricial. En primer lugar, se formará una reacción tisular inflamatoria con la participación de células y mediadores de la inflamación que, con

el paso del tiempo, evolucionará hacia una fibrosis en la que fibroblastos y bandas de colágeno serán los principales efectores. ⁽³⁵⁾

El tipo de cápsula periprotésica que se sintetizará alrededor del implante variará en función de la superficie de este. En el caso de las prótesis de superficie lisa, la cápsula periprotésica estará compuesta por haces gruesos de fibras de colágeno, dispuestos de manera paralela y sin interrupciones sobre la superficie protésica. ⁽³³⁾ ⁽³⁶⁾ En este caso, será raro identificar macrófagos y miofibroblastos en la interfase formada entre la cápsula y el implante. ⁽³⁷⁾

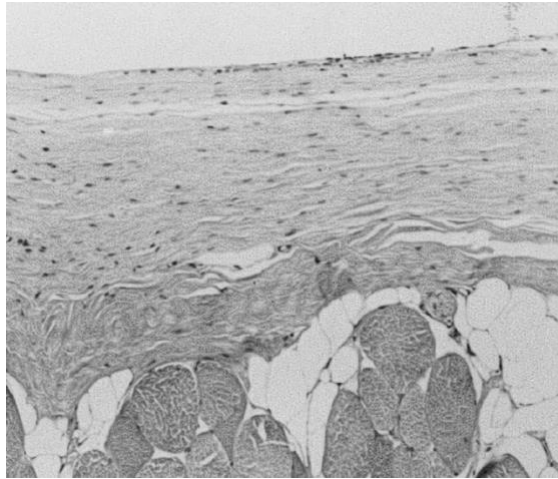


Figura 2: Cápsula de un implante liso subcutáneo. Cápsula periprotésica a las 30 semanas en la que se aprecia una disposición organizada y paralela de las fibras de colágeno. Extraído de Escudero FJ, et al. ⁽³⁸⁾

Por lo que respecta a los implantes con superficie microtexturizada compuesta por texturas micronodulares, destacamos las Siltex®. ⁽³³⁾ En estas, la cápsula adoptará una superficie muy similar a la anteriormente descrita, con haces de colágeno que se disponen de manera paralela, pero con la peculiaridad de pequeñas ondulaciones que se forman en la cara interna como consecuencia de la texturización. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

Por otro lado, los de superficie macrotexturizada, como Biocell® o Poliuretano Silimed®, estimulan el crecimiento tisular, dando lugar a otro tipo de cápsula

periprotésica que las diferencia de las prótesis con superficie lisa y microtexturizada. ⁽³³⁾

Las prótesis texturizadas de tipo Biocell® fueron introducidas en el año 1988. Como ya se ha mencionado previamente, estas presentan una superficie macrotexturizada de silicona con proyecciones y cavidades irregulares. Esta microestructura generará una serie de protrusiones irregulares de tejido fibroso, además recubiertas por una capa basal formada por haces de colágeno, que al igual que ocurre en las prótesis de superficie lisa, se disponen de manera paralela. ⁽³³⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽⁴¹⁾

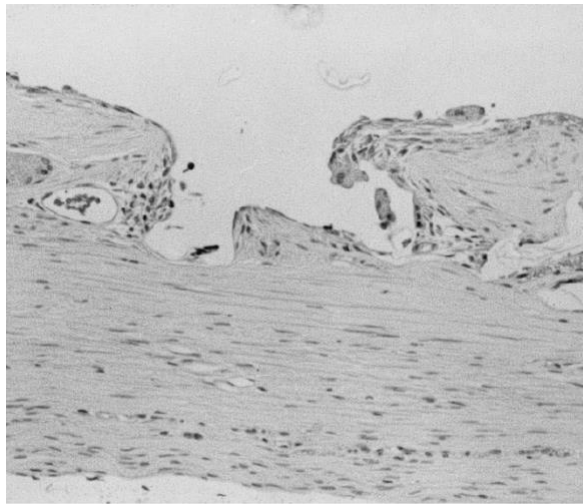


Figura 3: Cápsula de un implante texturizado. Cápsula a las 30 semanas, en la que se aprecian protrusiones fibrosas por crecimiento tisular dentro de la superficie de silicona. Extraído de Escudero FJ, et al. ⁽³⁸⁾

Por último, las prótesis texturizadas recubiertas de poliuretano fueron empleadas por primera vez y de manera sistemática en torno a la década de los 70 del siglo XX. Estas presentan una serie de celdillas abiertas que se interconectan entre si, y que se superponen a una envoltura de silicona lisa. ⁽³³⁾ Estas pequeñas aperturas son invadidas con el paso del tiempo por una gran cantidad de macrófagos, fibroblastos y células grandes multinucleadas. No obstante, en este tipo de superficie se ha evidenciado una progresiva degradación, que termina en fragmentación y disminución de su espesor. Esta fragmentación genera partículas que, en función de su tamaño, serán fagocitadas por los macrófagos (en el caso de

las más pequeñas) o envueltas por macrófagos y células grandes multinucleadas. Por lo tanto, la estructura real en estos casos será, la de una gran cantidad de microcápsulas periprotésicas, en las que los haces de colágeno se dispondrán de manera circular alrededor de cada uno de estos fragmentos. Este tipo de implantes se ha prohibido en Estados Unidos, debido a que se considera que los productos derivados de esta descomposición son carcinógenos, aunque no existe una clara evidencia de esto. ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾

1.2.2. Efectos Secundarios del Implante Mamario

Los efectos adversos derivados de este tipo de intervenciones se pueden clasificar en dos grupos principalmente: los derivados de la propia intervención quirúrgica y los secundarios a la colocación de la prótesis mamaria. Los primeros son consecuencia del propio acto quirúrgico y, por lo tanto, similares a los que se producen en otras intervenciones en dicha región anatómica, por lo que no se profundizará en su explicación. En cambio, sí que son de relevancia los efectos secundarios al implante de prótesis mamarias, siendo que el Linfoma Anaplásico de Células Grandes, tema principal de esta revisión, se encuentra dentro de este segundo grupo de efectos no deseados, aunque será abordado más adelante en otro apartado.

1.2.2.1. Rotura del implante

Esta complicación es un importante efecto adverso, cuyo principal factor determinante consiste en la antigüedad del propio implante. La tasa de ruptura varía mucho entre diferentes estudios, siendo que un gran estudio multicéntrico en el que se evaluaba esta complicación en modernos implantes de silicona, arrojaba una tasa del 1,8% de incidencia. ⁽⁴³⁾ Se produce con mayor frecuencia y de forma más precoz en los implantes rellenos de suero salino que en los de silicona, siendo que la ruptura se produce en una media de 5,6 años en los implantes de suero salino, frente a una media de 12 años en los de silicona. Estas roturas suelen ocurrir de manera espontánea en la mayoría de los casos, aunque un traumatismo o fallo en

el implante también pueden ser factores desencadenantes. Los episodios suelen debutar con la sintomatología de alteraciones en el relieve mamario, enrojecimiento o fluctuación, aunque también pueden debutar con inflamación importante de la zona, endurecimiento local y dolor. ⁽⁴⁴⁾

El diagnóstico de estos episodios se realiza principalmente con una resonancia magnética nuclear (RMN), la cual realiza el diagnóstico de confirmación. El tratamiento debe realizarse en primer lugar con AINES, seguido de reparación quirúrgica del implante, si bien esto último no es necesario que se realice de manera urgente. ⁽⁴⁵⁾

Como ya se ha explicado previamente, las prótesis rellenas de silicona presentan el inconveniente de poder producir una migración de este material de relleno hacia los ganglios linfáticos axilares, e incluso se han descrito casos de migración hacia los pulmones con el consiguiente depósito a este nivel. ⁽⁴⁶⁾

1.2.2.2. Contractura

Como se explicó previamente, con el paso del tiempo, una cápsula fibrosa se forma alrededor del implante y ayuda a fijar este mismo. No obstante, en algunas ocasiones esta cápsula se puede convertir en un problema importante en la medida que puede ocasionar retraimiento cutáneo, dolor y distorsión de la mama; siendo una de las principales causas de insatisfacción con el resultado de la intervención. El diagnóstico es puramente clínico y el tratamiento consiste en una escisión quirúrgica de la cápsula, dejando o no el implante mamario. ⁽⁴⁷⁾

1.2.2.3. Seroma

La definición de seroma es una colección subcutánea de líquido seroso, que con frecuencia es fluctuante y que suele aparecer en el periodo postoperatorio temprano. En la gran mayoría de las ocasiones la actitud será expectante, puesto que suelen reabsorberse en un corto periodo de tiempo. Aún así, ante

enrojecimiento o dolor en la zona, debemos sospechar una posible infección, y por lo tanto plantear la necesidad de actuación médica. ⁽⁴⁸⁾

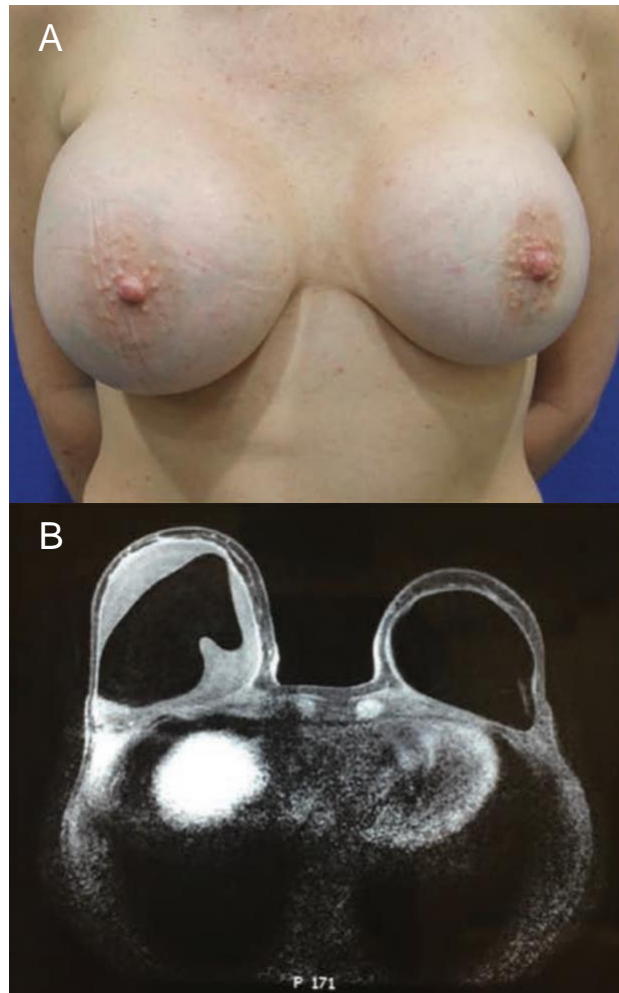


Figura 4: Seroma. (A) Presentación clínica de una mujer de 39 años con seroma unilateral después de un aumento estético 8 años antes. (B) Aspecto en la RMN que muestra un gran seroma y la cubierta del implante intacta. Extraído de Quesada AE, et al. ⁽⁴⁹⁾

1.2.2.4. Rotación del implante

Esta es una complicación fácil de identificar, debido a que produce un cambio en la forma de la mama que requerirá de una intervención quirúrgica para reparar el defecto. Como ya se ha explicado anteriormente cuando hablábamos de los tipos de prótesis en función de su superficie, una superficie texturizada, que genere más

capsula periprotésica a su alrededor, facilitará la adhesión del implante, y por lo tanto, reducirá el riesgo de rotación del mismo. ⁽⁴⁸⁾

1.2.2.5. Infección

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de una infección son: cirugía reciente, obesidad, diabetes, lactancia o hábito tabáquico. ⁽⁵⁰⁾ La actuación en estos casos varía en función de las circunstancias. En caso de que tengamos una infección profunda que comprometa el implante, el tratamiento deberá incluir la retirada del mismo además de tratamiento antibiótico. En aquellas pacientes con clínica infecciosa, en las que además se desarrolle un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) con fluctuación o necrosis cutánea, deberían ser remitidas para intervención quirúrgica de forma emergente. Por último, en aquellas pacientes con clínica infecciosa, en un contexto que no cumpla ninguno de los dos casos anteriores, pueden ser tratadas con antibioterapia oral que cubra los principales patógenos cutáneos y deben ser citadas de manera programada con la Unidad de Cirugía Mamaria. ⁽⁴⁸⁾

1.2.2.6. Hematoma

Es una causa de fluctuación en el postoperatorio inmediato y temprano. En caso de que la paciente no tenga signos de haber desarrollado un SRIS, puede ser tratado de manera empírica con antibioterapia oral, especialmente si existe eritema y signos inflamatorios en la zona. En ciertas ocasiones, si el hematoma es lo suficientemente grande, puede ser necesaria una evacuación quirúrgica. ⁽⁴⁸⁾

1.2.2.7. Dolor mamario

Las pacientes desarrollan en el postoperatorio inmediato dolor mamario que, por lo general puede ser manejado con analgesia menor. Más tarde, que aparezca este síntoma de forma aislada y sin ningún signo de complicación subyacente como

los expuestos previamente, es poco frecuente, pero por lo general es autolimitado y puede ser manejado de manera conservadora. ⁽⁴⁸⁾

1.2.2.8. Enfermedades del tejido conectivo

Ya comentado en apartados anteriores; las enfermedades del tejido conectivo han sido relacionadas durante mucho tiempo con el implante de prótesis mamarias, llegando a prohibirse en algunos países durante algunos años. No obstante, los más recientes metaanálisis que incluían cerca de 14.000 pacientes, no han encontrado asociación alguna entre los implantes mamarios y las patologías del tejido conectivo. ⁽²⁰⁾

1.2.2.9. Lactancia

Debido a que los implantes se colocan justo por detrás del tejido glandular mamario, la mujer puérpera debe poder dar lactancia. Sin embargo, existe una evidencia débil de que, las mujeres portadoras de prótesis mamarias, presentan una tasa de éxito en la lactancia materna inferior a aquellas que no poseen dichas prótesis (tasa de éxito del 63% con implantes, frente al 88% sin implantes). ⁽⁵¹⁾ Estos resultados se obtienen de un estudio pequeño, por ello sus resultados deberían ser tomados con prudencia. Estos datos se han repetido en un metaanálisis que incluía otros tres ensayos clínicos, aunque los autores consideran que la aparición de estos resultados es multifactorial. ⁽⁵²⁾

1.2.2.10. Otras consideraciones

Pese a que no se considera un efecto adverso como tal, es cierto que los implantes mamarios pueden llegar a interferir en las pruebas de imagen diagnósticas que incluyan el tórax, o causar confusión en caso de que la paciente no haya comunicado que porta dichos implantes previo a la interpretación de los resultados. Estos problemas se dan principalmente en la ecocardiografía y en la radiografía de tórax. ⁽⁴⁸⁾

1.3. Linfoma Anaplásico de Células Grandes

El Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios (BIA-ALCL) se trata de un extraño tipo de linfoma no Hodgking, que se caracteriza por expresar el marcador CD30 y por desarrollarse alrededor de la cápsula periprotésica y el fluido que rodea al implante, apareciendo en el contexto de la cirugía de mama basada en el uso implantes mamarios o mamoplastia. ⁽⁵³⁾

1.3.1. Epidemiología

El primer caso se describió, en el año 1997, en una paciente de 41 años, que presentaba una masa en la cápsula de una de las prótesis que le habían sido implantadas con fines estéticos. ⁽⁵⁴⁾ Más tarde, en el año 2016 la OMS clasificaría al BIA-ALCL como un nuevo tipo de linfoma. ⁽⁵⁵⁾

Desde el primer incidente se han comunicado más de 1.000 casos de este tumor; ⁽⁵⁶⁾ siendo la mayor serie publicada hasta ahora, la de un ensayo que recoge 173 casos de BIA-ALCL, en pacientes que han sido portadoras de prótesis texturizadas durante su evolución. ⁽⁵⁷⁾

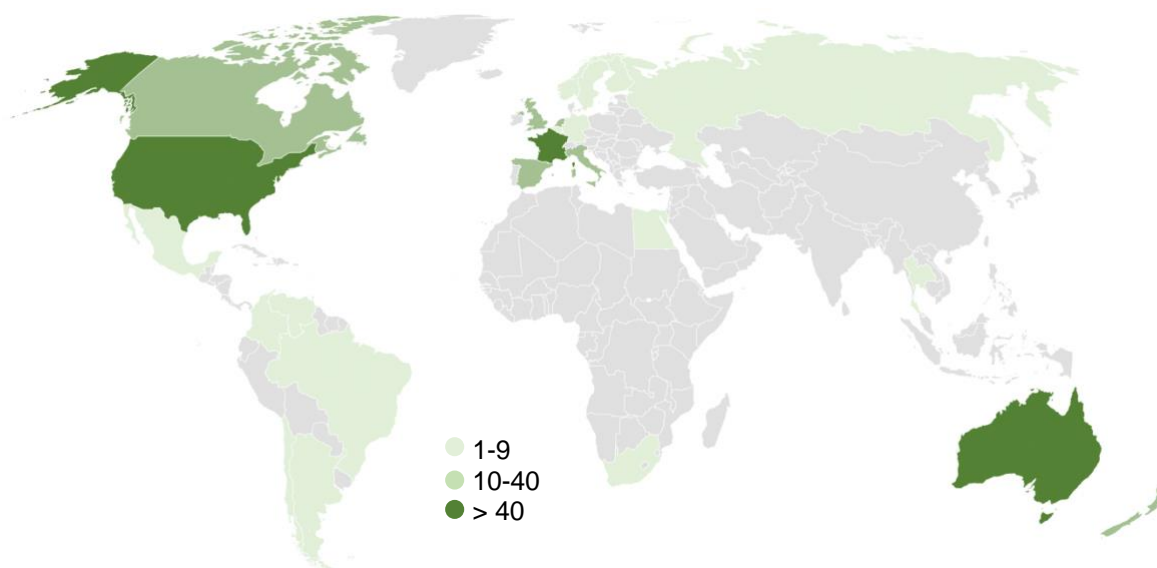


Figura 5: Distribución geográfica de la incidencia del BIA-ALCL. Modificado de Quesada AE, et al. ⁽⁴⁹⁾

La incidencia de esta neoplasia es muy variable internacionalmente, pero oscila entre 1 caso cada 3.000 implantes a 1 caso cada 30.000 implantes, dependiendo del tipo de prótesis y del país en el que fijemos nuestra atención. ⁽⁵⁶⁾ El país que mayor incidencia ha registrado hasta el momento es Estados Unidos, con más de 150 casos confirmados hasta la fecha; siendo que en España existen 40 casos diagnosticados hasta diciembre de 2020. Además, se debe tener en cuenta que, muchos de los casos de BIA-ALCL no son informados, y por ello su incidencia se limita prácticamente a Estados Unidos, Europa y Australia. ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾ Como dato adicional, hasta la fecha se han producido 37 muertes a nivel mundial a causa del BIA-ALCL. ⁽⁵⁶⁾

1.3.2. Etiopatogenia

En estos momentos, todavía se desconoce con exactitud la etiopatogenia de esta enfermedad; y, aunque parece evidente que es multifactorial, se han descrito posibles factores que contribuirían al desarrollo de esta patología: el uso de implantes mamarios de superficie texturizada, el biofilm bacteriano, la predisposición genética y el tiempo desde la colocación de las prótesis. ⁽⁵⁶⁾

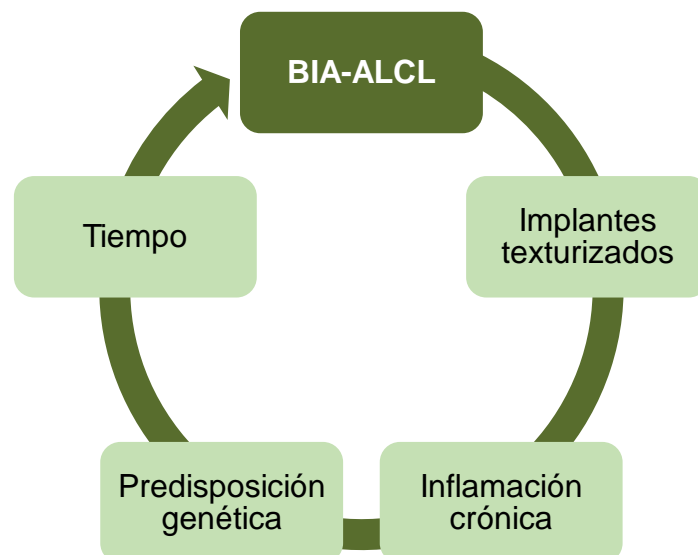


Figura 6: Factores etiopatogénicos para el desarrollo de BIA-ALCL.

En cuanto a la causa necesaria para la aparición de este tipo de linfoma, parece existir cierta evidencia de que se debe al uso de implantes mamarios de superficie texturizada. ⁽⁵³⁾

Por otro lado, las investigaciones más recientes apuntan que, al igual que en la etiopatogenia de otros tipos de linfomas, una infección crónica en la zona de colocación de la prótesis mamaria podría jugar un papel importante en el desarrollo de este tumor. ⁽⁵⁵⁾ Con esta infección nos referimos al biofilm bacteriano, colonia bacteriana adherida a una superficie, en este caso a la de la prótesis mamaria, que por una parte se ve favorecida por el uso de implantes texturizados y, por otra, es la causa de esta infección crónica periprotésica. ⁽⁶⁰⁾ La formación del biofilm se desarrolla en cuatro etapas progresivas principales (*Figura 7*): adhesión reversible, adhesión irreversible, crecimiento, diferenciación y diseminación; siendo que los estudios *in vitro* sugieren que esta progresión está regulada genéticamente. Durante el crecimiento y la diferenciación, el biofilm se extiende progresivamente sobre la superficie protésica y la morfología de la biopelícula variará según las condiciones ambientales. En un entorno de elevada fricción, como en el caso del entorno periprotésico, la biopelícula será más compacta y presentará mayor densidad celular. ⁽⁶¹⁾

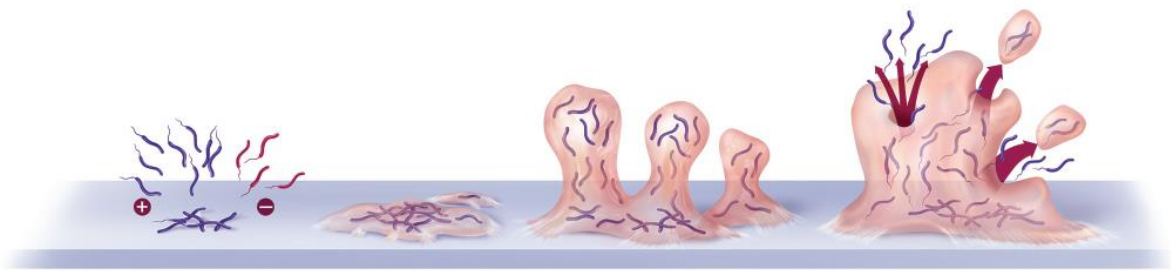


Figura 7: *Biofilm Bacteriano. Formación del biofilm desde la adhesión reversible inicial hasta el crecimiento y la diseminación. Extraído de Louis W, et al. ⁽⁶¹⁾*

Una teoría es que la infección por biofilm, combinada con los factores del huésped previamente mencionados, como la genética del paciente, las prótesis texturizadas y el tiempo desde la intervención, activan los linfocitos T desencadenando una proliferación policlonal que, con el tiempo, en algunos casos

se convierte en proliferación monoclonal y da lugar al eventual desarrollo de ALCL. Este mecanismo etiopatogénico del biofilm queda reflejado en la *Figura 8*.⁽³⁴⁾

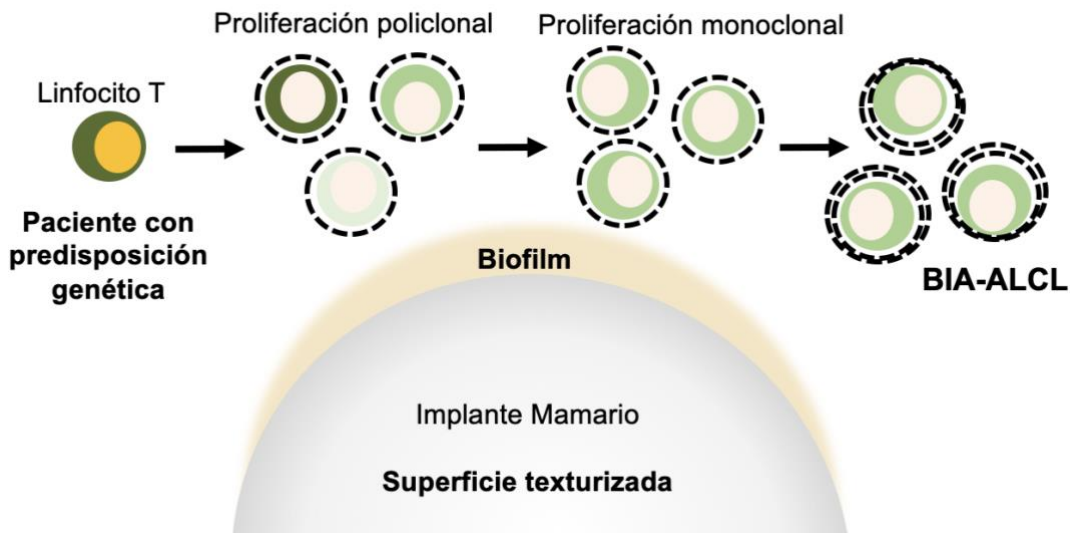


Figura 8: Etiopatogenia del biofilm. Etiopatogenia sugerida en el BIA-ALCL con respecto al biofilm bacteriano. Modificado de Mempin M, et al.⁽³⁴⁾

Podría tener también cierta importancia el componente genético a la hora de desarrollar dicha enfermedad, a pesar de no haber identificado todavía alteraciones genéticas específicas de la enfermedad. Pero, por ejemplo, hasta el momento se han comunicado muy pocos casos en pacientes de raza asiática lo que podría ser un indicador; aunque puede haber sesgos no evidentes, debido a la variabilidad geográfica de la incidencia reportada.⁽⁵⁸⁾

Sin embargo, dentro de este apartado de la etiopatogenia, el factor que parece ser más relevante para la aparición del BIA-ALCL es que, la gran mayoría de los casos, se producen en mujeres portadoras de implantes texturizados. Esta texturización conlleva una respuesta inmunitaria frente a la silicona mediada por linfocitos T y el consiguiente desarrollo de linfoma.⁽⁶²⁾

En el estudio liderado por Clemens, parece evidenciarse que este linfoma se desarrolla, en un primer momento, como células que se sitúan alrededor del implante texturizado, el cual favorece el crecimiento celular y la necrosis, y que se

manifiestan en forma de derrame alrededor de la prótesis. Posteriormente, aparecerían las células tumorales, en la cara interna de la cápsula periprotésica en contacto con el implante. La gravedad de los casos se basa en el grado de infiltración a través de la cápsula, llegando en los más avanzados a afectar al tejido mamario y, posteriormente, a la pared torácica y ganglios regionales. ⁽⁶³⁾

Esta enfermedad se ha descrito tanto en el caso de cirugía estética de la mama (60% de los casos), como en el caso de cirugía reconstructiva de la mama (40% restante). También se ha descrito en 3 pacientes transexuales portadoras de implantes texturizados. ⁽⁵⁶⁾

1.3.3. Clínica

En la gran mayoría de las pacientes, el BIA-ALCL empieza como un seroma agudo y persistente, que se acompaña de un aumento unilateral de tamaño, asimetría y en algunos casos dolor en la mama afecta. ⁽⁶³⁾ No obstante, no siempre que aparece un seroma agudo en una paciente portadora de implantes mamarios supone la existencia de un linfoma subyacente. Se estima que la aparición de un seroma tras un año del implante (en caso de los texturizados) ocurre en el 0,05-0,1% de las pacientes, siendo que, de estos casos, el riesgo de padecer realmente un BIA-ALCL es del 9-13%. ^{(64) (65)} El momento más frecuente en el que se suele realizar el diagnóstico es tras 7-10 años de la colocación del implante, oscilando el rango entre 2,2 meses y 28 años. ^{(57) (58)}

En el 10-20% de los casos de BIA-ALCL se palpa una masa en la mama enferma y la presencia de adenopatías se estima entorno al 15% de los casos en el momento del diagnóstico. En un 5% de las pacientes existe afectación bilateral. Más infrecuentemente se ha descrito el debut de la enfermedad en forma de erupción cutánea o contractura capsular, siendo que esta última se describe más como semiología acompañante. ⁽⁶⁶⁾

1.3.4. Diagnóstico

1.3.4.1. Mamografía

En cuanto a la técnica de imagen con rayos X, esta prueba no se encuentra dentro de los protocolos diagnósticos en caso de que sospechemos de un BIA-ALCL. No obstante, puede ser la que nos de la voz de alarma y nos haga plantearnos el diagnóstico de esta patología en aquellas pacientes asintomáticas portadoras de implantes. ⁽⁵³⁾

Con esta técnica de imagen se detectarán, principalmente, cambios en la forma del implante producidos por una colección periprotésica o una masa. Posteriormente, estos hallazgos encontrados siempre deberán ser confirmados con una ecografía (ECO). Se estima que la sensibilidad y la especificidad de la mamografía para detectar anomalías sugerentes de BIA-ALCL es del 73% y 50% respectivamente. ^{(67) (68)}

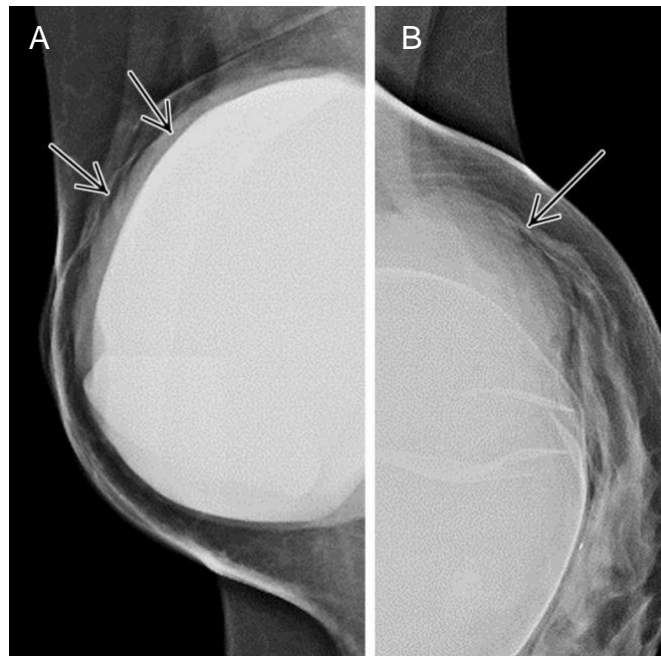


Figura 9: Mamografía BIA-ALCL. (A) Mamografía mediolateral oblicua derecha que muestra implante retropectoral con densidad curvilínea que rodea al implante (flechas), sugiriendo derrame. (B) Mamografía mediolateral oblicua izquierda en otra paciente que muestra una masa ovalada no calcificada (flecha) adyacente al implante retropectoral. Extraído de Adrada BE, et al. ⁽⁶⁸⁾

1.3.4.2. Ecografía

Del apartado en el que se exponían las manifestaciones clínicas de este linfoma, se extrae la idea de que debemos sospechar un caso de BIA-ALCL en aquellas pacientes que presenten un derrame periprotésico tardío o seroma. ⁽⁵³⁾

Durante la exploración de la paciente podremos observar un aumento en el tamaño de la mama, así como asimetría o dolor; pero a la hora de confirmar que se trata de una colección serosa, juega un papel fundamental la ecografía como primera prueba de imagen. Es importante destacar que, en caso de encontrar una mínima cantidad de derrame asociado al implante, entre 5 y 10 ml., en pacientes asintomáticas, debe considerarse un hallazgo incidental que no requiere de mayor investigación. En los casos en que se halla un verdadero derrame asociado a BIA-ALCL subyacente, la cuantía del mismo suele oscilar entre 200 y 1.000 ml. ⁽⁶⁹⁾

Por lo tanto, la ecografía debe considerarse el estudio inicial en caso de sospecha de este linfoma, ya que nos permite evaluar la presencia de derrame periprotésico, además de nódulos, masas mamarias o la presencia de adenopatías (principalmente axilares). La sensibilidad y especificidad de esta prueba para la detección de derrame es del 84% y del 75%, respectivamente. En cambio, en el caso de la detección de una masa, la sensibilidad es del 46% y la especificidad del 100%. ⁽⁶⁸⁾

En el caso de encontrar un derrame y sospechar como posible diagnóstico un BIA-ALCL, el estudio debería continuar con la realización de una punción-aspiración con aguja fina o PAAF, que puede ir guiada por ecografía. Una vez comencemos a aspirar, se debe extraer un mínimo de 10 ml., siendo que la cantidad óptima que se debería obtener es de 50 ml. ⁽⁵⁵⁾ Por otro lado, en el caso de que las pruebas de imagen hayan detectado una masa, será necesaria la práctica de una biopsia con aguja gruesa o BAG, también guiada con ecografía. Y, por último, en el caso de que el hallazgo sea una adenopatía, también deberá realizarse un estudio histológico mediante BAG guiada por ecografía. ⁽⁵⁵⁾

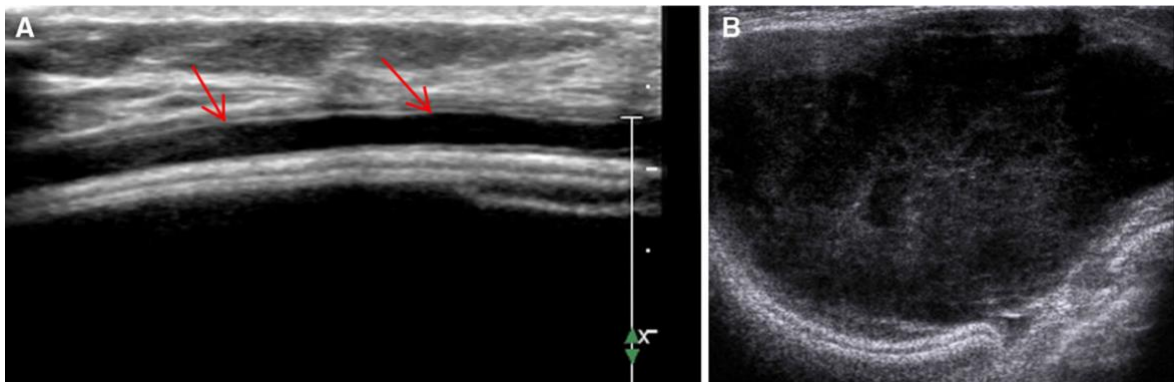


Figura 10: Ecografía BIA-ALCL. (A) Imagen de la mama derecha que muestra el acúmulo de líquido (flechas) entre el implante y la cápsula. (B) Imagen del cuadrante superior externo mamario en otra paciente que muestra una masa sólido-cística compleja, contigua al implante. Extraído de Adrada BE, et al. ⁽⁶⁸⁾

1.3.4.3. Resonancia Magnética Nuclear

En aquellos casos en los que el estudio mediante ecografía no sea concluyente, o bien se detecten masas o adenopatías, se puede indicar la realización de una resonancia magnética nuclear. Esta prueba de imagen presentará una sensibilidad del 82% y especificidad del 33% en cuanto a capacidad de detectar derrame, y del 50% de sensibilidad y 93% de especificidad en el caso de detección de masas. ⁽⁶⁸⁾

1.3.4.4. Medicina Nuclear

El papel principal de la PET-TC en este linfoma, es llevar a cabo la estadificación de aquellos casos previamente diagnosticados, mediante la realización de la ecografía e histología como pruebas de diagnóstico inicial y de confirmación respectivamente. En este caso, emplearemos la PET-TC con F-FDG para la detección de masas capsulares asociadas, afectación de pared torácica, enfermedad ganglionar regional y enfermedad metastásica a distancia. ⁽⁵⁵⁾

La sensibilidad y especificidad de esta prueba para la detección del derrame es del 38% y 83% respectivamente, en la que se muestra un patrón difuso de captación de F-FDG alrededor del implante. En el caso de una masa, la sensibilidad

es del 64% y la especificidad del 88%, siendo que, en este caso, la captación de F-FDG es intensa, homogénea y redondeada. ⁽⁵⁵⁾

Esta prueba puede servir también como una herramienta más de cara a la planificación quirúrgica y establecer el momento más adecuado de la intervención.

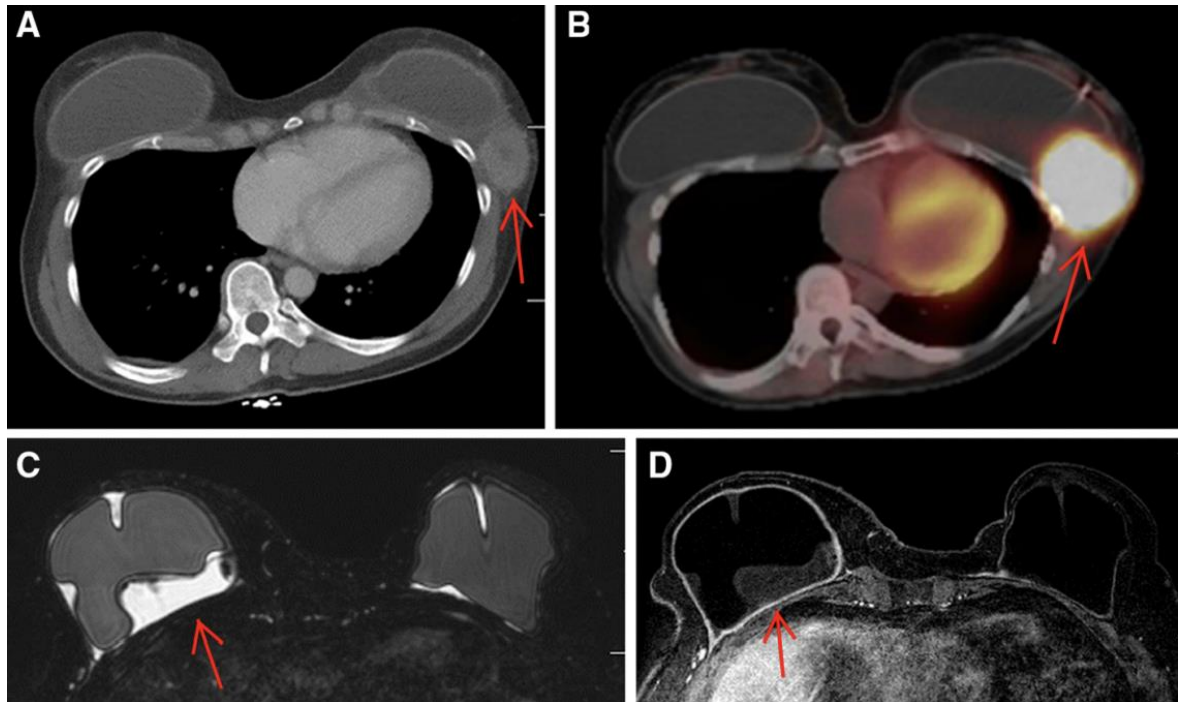


Figura 11: TC de tórax, PET-TC y RMN axial en dos pacientes con BIA-ALCL. (A) Corte axial de TC de tórax con contraste muestra una gran masa en la cola axilar izquierda (flecha) con efecto masa sobre el implante adyacente. (B) Imagen axial de PET-TC en la misma paciente que muestra un aumento de captación en la masa (flecha). (C) RMN axial bilateral con supresión grasa ponderada en T2 que muestra derrame (flecha). (D) RMN dinámica axial mejorada con contraste. La imagen en la misma paciente muestra un realce uniforme de la cápsula periprotésica derecha (flecha). Extraído de Adrada BE, et al. ⁽⁶⁸⁾

1.3.4.5. Anatomía Patológica e Inmunohistoquímica

El diagnóstico definitivo del BIA-ALCL se realiza mediante el estudio histológico del líquido aspirado mediante PAAF; así como del tejido biopsiado mediante BAG, en el caso de que exista tumoración identificable. ⁽⁵³⁾

En cuanto a la celularidad, destaca la presencia de células linfoides con características propias de esta neoplasia. Estas son células grandes, pleomórficas y anaplásicas, con abundante citoplasma basófilo y una región Golgi eosinófila. Los núcleos son grandes y ovalados, con nucléolos prominentes y constantes mitosis. Las células en forma de riñón también son características. ⁽³⁾

Estas células destacan también por expresar CD30 y ser negativas para ALK; por lo que resulta imprescindible la identificación de estos dos marcadores, ya sea mediante citología convencional o mediante citometría de flujo. Otros marcadores (CD2, CD3, CD4...) no son imprescindibles. Por lo tanto, el inmunofenotipo de este linfoma será CD30 + y ALK -; siendo que CD3 y BCL-2 son, con cierta frecuencia, positivos. ⁽⁵⁵⁾

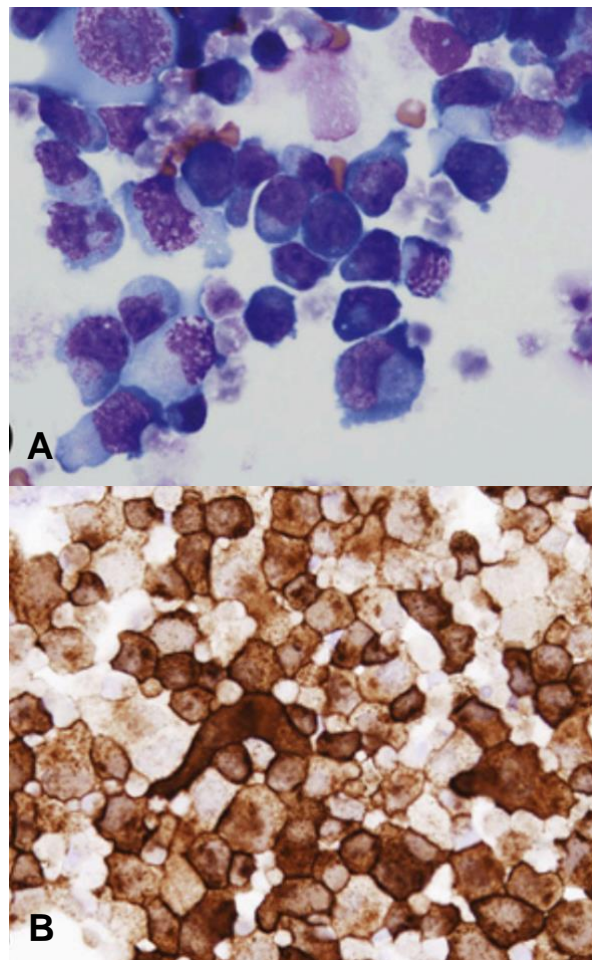


Figura 12: Histología BIA-ALCL. (A) Células grandes con Wright Giemsa. (B) La inmunohistoquímica en la sección de tejido obtenido muestra células grandes positivas para CD30. Extraído de Clemens MW, et al. ⁽⁶³⁾

1.3.5. Estudio de Extensión

El siguiente paso a realizar, en caso de tener el diagnóstico de BIA-ALCL, será valorar su extensión y llevar a cabo una estadificación del mismo. Esto permitirá adecuar el tratamiento en función de si estamos ante una enfermedad localizada o por el contrario ante una enfermedad extramamaria y por tanto avanzada. ⁽⁷⁰⁾

La primera batería de pruebas que hemos de realizar en estos casos consiste en: hemograma, bioquímica que incluya LDH, β 2-microglobulina y ácido úrico y serologías para VIH, VHC, VHB. Además, en caso de que no se hubiese realizado previamente, se recomienda el uso de la PET-TC como prueba de imagen para el estudio de extensión. ⁽⁷⁰⁾

De este modo, al igual que la gran mayoría de tumores, se podrá emplear la clasificación TNM realizada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que queda recogida en la *Tabla 2*. ⁽⁷⁰⁾

Tabla 2: TNM propuesto para el BIA-ALCL. Modificado de Pardo R, et al. ⁽⁷⁰⁾

TNM

T	Tamaño y extensión del tumor principal	
	T1	Enfermedad limitada a la superficie de la cápsula.
	T2	Enfermedad que infiltra la cápsula.
	T3	Enfermedad que invade la cápsula, pero no la atraviesa.
	T4	Las células tumorales atraviesan la cápsula.
N	Afectación ganglionar	
	N0	No hay evidencia de afectación ganglionar.
	N1	Afectación ganglionar única.
	N2	Afectación ganglionar múltiple.
M	Enfermedad a distancia	
	M0	No hay diseminación en otros órganos.
	M1	Existe diseminación a distancia.

Por tanto, basándonos en la estadificación TNM, los estadios de la enfermedad serán los que se exponen a continuación en la *Tabla 3*.⁽⁷⁰⁾

Tabla 3: Estadios propuestos para el BIA-ALCL. Modificado de Pardo R, et al.⁽⁷⁰⁾

ESTADIOS SEGÚN TNM

IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IC	T3N0M0
IIA	T4N0M0
IIB	T1-T3N1M0
III	T1-4N2M0 / T4N1M0
IV	T1-4N1-2M1

1.3.6. Notificación

Es importante destacar que el BIA-ALCL debe declararse cuando se diagnostica mediante el Formulario de Notificación de Incidentes por los Profesionales Sanitarios – Vigilancia de Productos Sanitarios (*Anexo 1*)⁽⁷¹⁾ y el Formulario de Información Adicional Caso BIA-ALCL (*Anexo 2*).⁽⁷¹⁾

Los implantes mamarios son productos sanitarios, por lo que la Agencia Española del Medicamento y los Productos Sanitarios (AEMPS) establece la obligación, por parte del profesional sanitario, de reportar cualquier incidente relacionado con los mismos: rotura, infección, etc. En el caso concreto del BIA-ALCL, se deberán cumplimentar ambos formularios mencionados anteriormente, que serán remitidos al punto de vigilancia de productos sanitarios de la Comunidad Autónoma correspondiente.⁽⁷¹⁾

A continuación, se expone el algoritmo diagnóstico propuesto actualmente para casos con sospecha de BIA-ALCL (*Figura 13*).

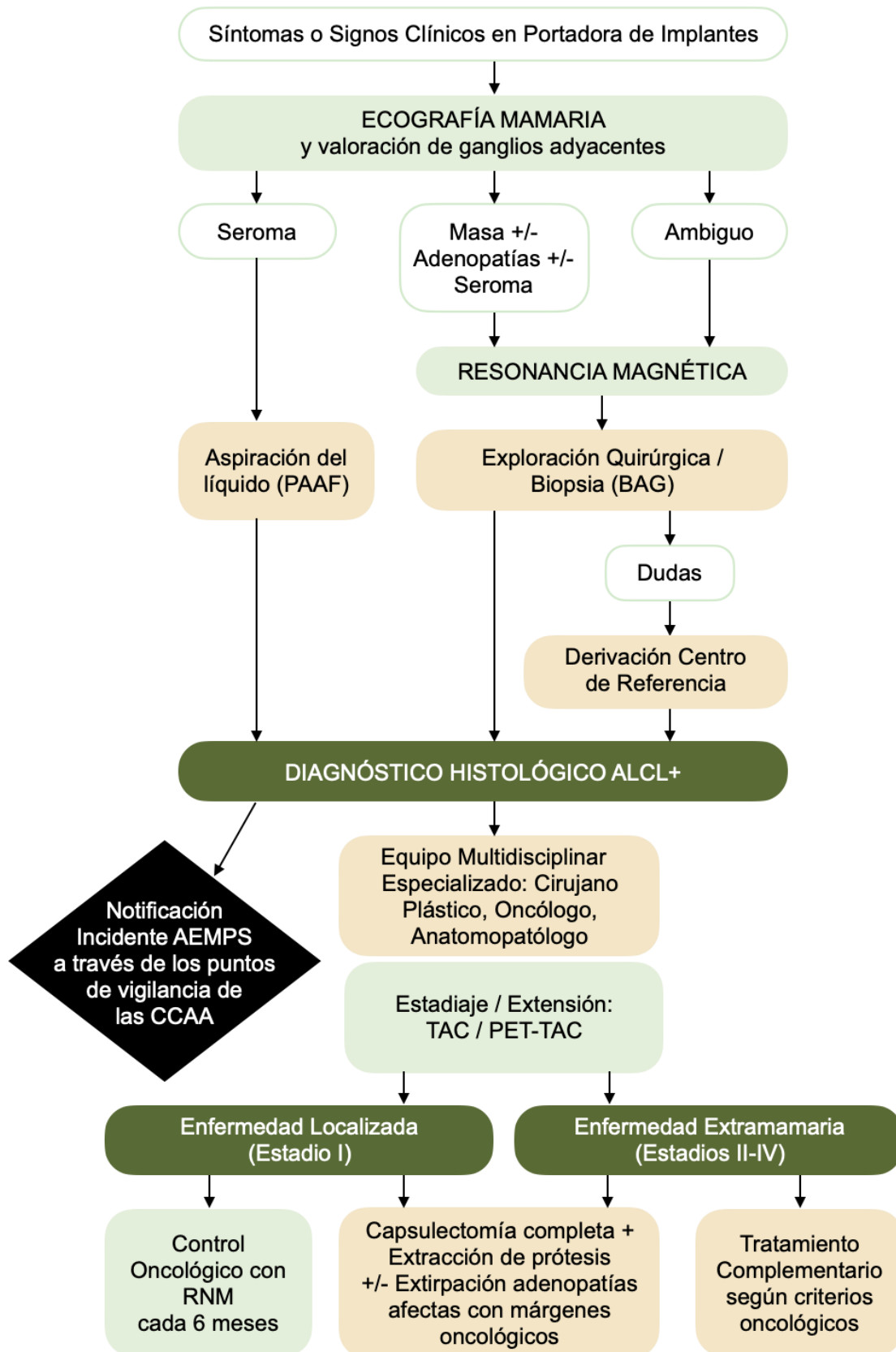


Figura 13: Algoritmo de actuación ante la sospecha de BIA-ALCL. Modificado de Pardo R, et al. ⁽⁵³⁾

1.3.7. Tratamiento

Una vez hemos hecho una correcta estadificación del BIA-ALCL, el tratamiento se basará en el estadio en el cual se encuentre el caso en cuestión. ⁽⁷⁰⁾

- Estadio IA-B-C:
 - Capsulectomía total y extracción completa de la prótesis.
 - Valorar extracción de la prótesis contralateral.
 - Si la capsulectomía ha sido parcial o la extracción de la prótesis es incompleta con enfermedad residual, valorar tratamiento adyuvante mediante radioterapia (RT).

- Estadio IIA-B:
 - Capsulectomía total con extracción completa de la prótesis.
 - Valorar extracción de la prótesis contralateral.
 - Si la capsulectomía ha sido parcial o la extracción de la prótesis ha sido incompleta con enfermedad residual, añadir tratamiento adyuvante con radioterapia. Valorar tratamiento quimioterápico (QT) en caso de afectación ganglionar o contraindicación para el tratamiento radioterápico.

- Estadios III y IV:
 - Capsulectomía total y extracción completa de la prótesis.
 - Valorar extracción de la prótesis contralateral.
 - Tratamiento adyuvante con quimioterapia o inmunoterapia.

A continuación, se expone el algoritmo terapéutico propuesto actualmente para casos confirmados de BIA-ALCL (*Figura 14*).



Figura 14: Algoritmo-resumen de tratamiento y seguimiento de BIA-ALCL. Modificado de Pardo R, et al. ⁽⁵³⁾

1.3.8. Pronóstico

En la mayoría de casos de BIA-ALCL el pronóstico es muy favorable, habiéndose reportado muy pocos fallecimientos debido a esta enfermedad. No obstante, es importante conocer que existen diferentes factores que pueden modificar el pronóstico, dentro de los cuales destacamos: edad superior a 60 años, clasificación ECOG (*Anexo 3*) ⁽⁷²⁾ mayor o igual a 2, estadio del tumor igual o superior a III, más de 2 áreas ganglionares afectas y una actividad de la LDH plasmática por encima del rango de normalidad (130-240 UI/l). Sin embargo, ninguna de estas variables previamente mencionadas cambiará la orientación terapéutica indicada. ⁽⁷⁰⁾

Tabla 4: Variables con valor pronóstico asociadas al BIA-ALCL. Modificado de Pardo R, et al. ⁽⁷⁰⁾

VARIABLE PRONÓSTICA	NIVEL DE CORTE	
	<60	>60
Edad del paciente	<60	>60
Actividad del paciente según criterios ECOG	<2	>2
Estadio clínico del linfoma	I/II	III/IV
Número de áreas ganglionares afectas	<2	>2
Actividad de LDH en suero	<normalidad	>normalidad

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Los implantes mamarios incrementan el riesgo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes, siendo este riesgo mayor en los implantes de superficie macrotextrizada y presentándose en forma de derrame periprotésico tardío.

2.2. Objetivo Principal

Esclarecer si el riesgo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes está incrementado en pacientes portadoras de implantes mamarios.

2.3. Objetivos Secundarios

- Analizar el papel de la texturización de las prótesis, así como del contenido de las mismas, como posibles factores etiopatogénicos.
- Profundizar en el papel del biofilm bacteriano como potencial mecanismo fisiopatológico.
- Estudiar el modelo de presentación clínica más frecuente, la adecuación de los procedimientos terapéuticos empleados actualmente y el pronóstico que presentan las pacientes afectas de esta enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño

Este proyecto consiste en una revisión bibliográfica acerca de la correlación existente entre el uso de prótesis mamarias y el desarrollo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Para ello se revisaron publicaciones de diferentes portales científicos, así como revisiones realizadas por sociedades e investigadores expertos en la materia y en el manejo de la patología mamaria.

3.2. Estrategia de Búsqueda

En primer lugar, y con el objetivo de ubicar y valorar las guías más actuales acerca de una enfermedad tan poco frecuente y estudiada, se analizaron las revisiones y los consensos elaborados por las más importantes sociedades en senología. En esta primera búsqueda se emplearon portales como Google Académico y la Biblioteca Cochrane. Esta primera toma de contacto fue útil para conocer las tendencias actuales y las líneas de investigación más prometedoras acerca de este tipo de linfoma.

Una vez realizada esta búsqueda preliminar y superficial de información, comenzó la recopilación de estudios originales para la realización de esta revisión. Esta búsqueda tuvo lugar fundamentalmente en los siguientes portales: Medline vía PubMed, el portal español de investigación MEDES (Medicina en Español), SciELO (Scientific Electronic Library Online) y ScienceDirect.

En el caso de la búsqueda de artículos en el portal PubMed y SciELO, la ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente: “Breast implant” AND “Anaplastic large cell lymphoma”. Por lo que respecta a MEDES, la ecuación seleccionada fue: “Implante mamario” AND “Linfoma anaplásico de células grandes”. En ScienceDirect se realizó una búsqueda avanzada (título, resumen, palabras clave)

utilizando las siguientes palabras clave: “BIA-ALCL, linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes Y implantes mamarios”.

Durante la investigación no se aplicaron filtros en cuanto al idioma de los artículos originales, pero sí en lo que respecta a su fecha de publicación, seleccionándose aquellos posteriores a 2014. Para terminar, con lo que respecta a la selección de artículos, es importante poner de manifiesto que también se recopilaban publicaciones que podían resultar de interés para la investigación, en base a las referencias encontradas en los artículos que se obtuvieron con las anteriores herramientas de búsqueda.

3.3. Criterios de Inclusión y de Exclusión

Debido al escaso número de artículos y publicaciones acerca de este tema novedoso e infrecuente, no se aplicaron criterios de inclusión muy estrictos con el objetivo de disponer de una buena base bibliográfica sobre la que poder elaborar la investigación. Se consideraron candidatos a la revisión aquellos artículos que tratasen de la relación existente entre los implantes mamarios y el linfoma anaplásico de células grandes, fundamentalmente los que se centraban en la etiopatogenia, presentación clínica, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

El no contener un título relevante para el tema del estudio y el no presentar abstract, se consideraron criterios de exclusión; ya que por ejemplo, la lectura del resumen fue el método empleado para valorar si el estudio en cuestión era adecuado para formar parte de la revisión y se ajustaba a los requisitos propuestos.

Posteriormente, se excluyeron del estudio aquellas publicaciones que contenían información que, presumiblemente, no era de interés para el estudio. Fundamentalmente fueron investigaciones centradas más bien en aspectos inmunohistoquímicos del linfoma, lo cual se desviaba de los objetivos de la investigación. Este criterio fue empleado porque se consideró que, ciertos temas

más específicos sobre el linfoma y alejados del objetivo principal, deberían ser abordados en estudios independientes y no en una investigación que trata de forma prioritaria el esclarecer si efectivamente existe relación entre el producto protésico y la neoplasia.

Finalmente, tras el análisis detallado de los artículos restantes, se acabaron excluyendo aquellos artículos que no estudiaban la relación existente entre el BIA-ALCL y los implantes, objetivo principal de esta revisión.

3.4. Extracción de datos

Después del uso de las ecuaciones de búsqueda anteriormente descritas, se procedió al análisis de los artículos que se obtuvieron en un primer momento. Esto se llevó a cabo mediante el estudio de los abstracts de cada publicación, pudiendo así valorar si eran de interés y utilidad para la investigación. En aquellos casos, en los que el resumen no permitía decidir sobre la adecuación de dicho estudio para el proyecto, se procedió a la lectura íntegra del mismo.

La búsqueda de documentos publicados mediante las herramientas anteriores obtuvo un total de 555 artículos (527 vía PubMed, 14 en el portal MEDES, 9 en SciELO y 5 en ScienceDirect). El proceso que tuvo lugar para valorar la conveniencia de cada artículo, y la decisión acerca de cuáles serían finalmente seleccionados para la revisión se describirá a continuación.

3.5. Síntesis y Análisis de datos

La información obtenida de los artículos consultados se expone de manera extensa en el siguiente apartado. De las publicaciones que han formado parte de la revisión se obtuvieron los siguientes datos de interés: autor y año en que se realizó la publicación, objetivos del estudio, métodos empleados, resultados de la investigación y conclusión a la que llegaron los autores.

4. RESULTADOS

Mediante el uso de las ecuaciones de búsqueda mencionadas en el apartado anterior, se obtuvieron un total de 555 artículos candidatos con los que trabajar en la revisión.

De entre estos, aplicando los criterios de exclusión previamente establecidos de no contener abstract o un título significativo, se eliminaron 175 de los inicialmente encontrados, quedando entonces un total de 380 publicaciones potenciales para la revisión. Seguidamente, se excluyeron de la revisión otros 327 artículos, debido a que trataban información que se alejaba de los objetivos de la revisión, es decir, no se ajustaban a la diana de estudio en este proyecto. Por lo tanto, restaron 53 publicaciones, que sí trataban información relacionada con los objetivos de esta investigación.

A continuación, estas 53 publicaciones restantes fueron examinadas con mayor detenimiento para valorar la conveniencia de las mismas. Finalmente, se descartaron otros 29 artículos porque, si bien su contenido se adaptaba al tema propuesto, estos no resolvían la incógnita principal de este estudio. De tal modo, se concluye el proceso con 24 artículos, que fueron estudiados y analizados en profundidad, y en los cuales se fundamentarán los resultados de esta revisión.

Todo este proceso de exclusión y selección de artículos se puede ver desarrollado en la siguiente página en la *Figura 15*.

En la *Tabla 5* se exponen los 24 artículos finalmente escogidos para la revisión y un resumen de las principales características de los mismos, consideradas relevantes, de cara a la discusión y obtención de conclusiones.

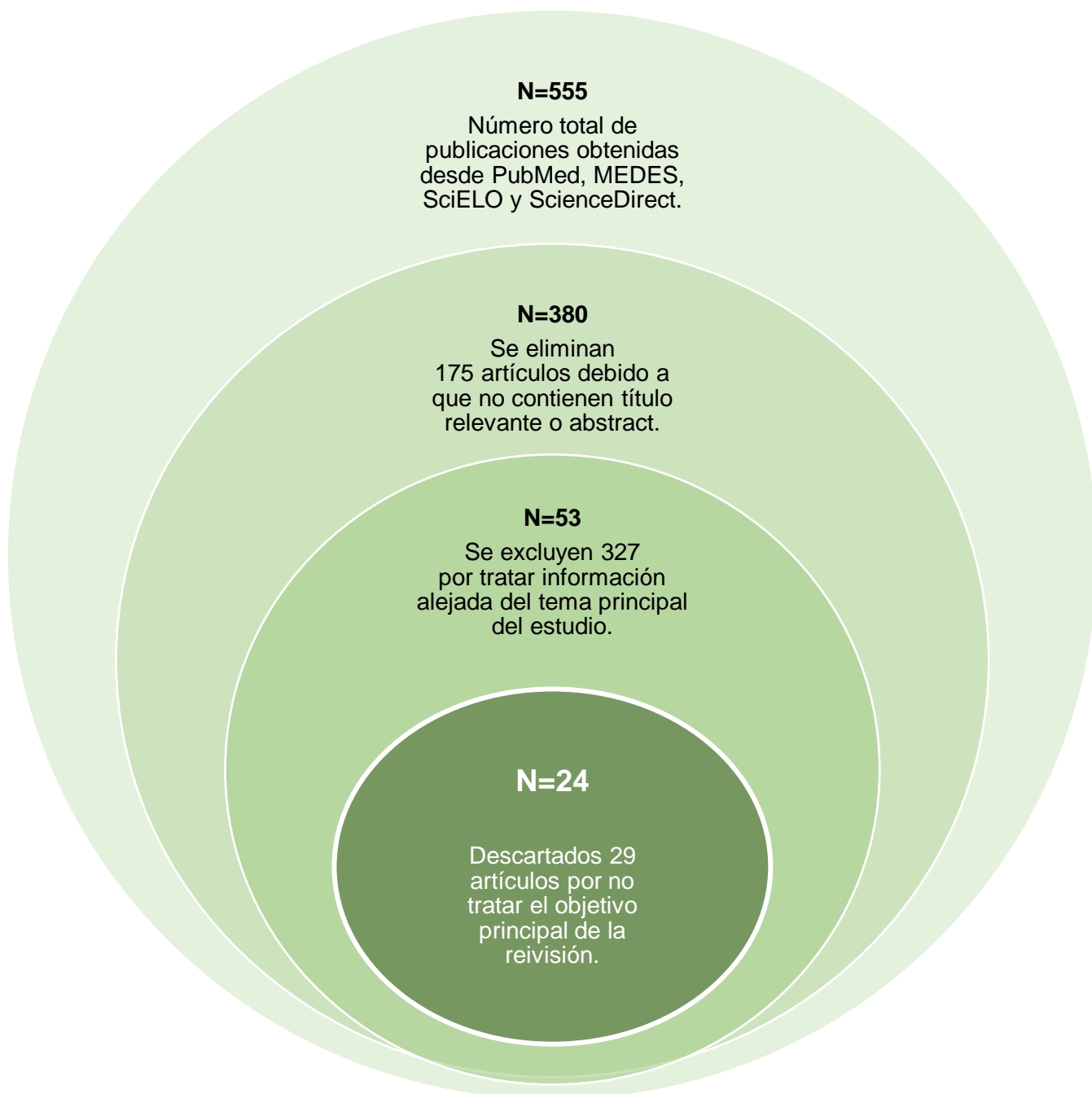


Figura 15: Diagrama de flujo de selección de artículos para la revisión.

Tabla 5: Artículos sobre BIA-ALCL seleccionados para la revisión. Año y autor, objetivo, métodos, resultados y conclusiones.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>2020. Loch-Wilkinson A, et al. (73)</p>	<p>Los autores realizan un estudio longitudinal de los casos de BIA-ALCL en Australia para conocer mejor el curso de esta enfermedad.</p>	<p>En este estudio se obtienen datos de los diagnósticos de BIA-ALCL confirmados históricamente desde el primer caso en el país en 2007, y posteriormente se realizar un seguimiento prospectivo de los mismos.</p>	<p>Se recogieron un total de 104 casos. La media de edad al diagnóstico fue de 48,2 años (rango entre 22,4-78,5). El intervalo medio desde la colocación hasta el diagnóstico fue de 6,8 años. La indicación más frecuente fue estética (70%). Al debut, la mayoría se encontraba en estadio I (87,5%). Todas las pacientes eran o habían sido portadoras de prótesis texturizadas (se encontraron 4 casos que actualmente portaban prótesis lisas). Destacaban las macrotextrizadas (75%), en concreto Biocell® (51,7%) y PU Silimed® (20%). A continuación se calculó el NNH: las de mayor riesgo fueron las de PU con 1 caso cada 2.596 implantes (IC al 95% de 1.486-5.024). En segundo lugar, las Biocell®, con 1 de cada 3.184 (IC 95% 2.768-4.379). Después las Nagor®, con una texturización más fina, con 1 caso cada 6.024 (IC 95% 2.768-16.417). Finalmente, las más seguras fueron las microtexturizadas Siltex®, con 1 caso por cada 36.730 implantes (IC 95% 12.568-178.107). Posteriormente, partiendo de que la más segura era la Siltex®, calcularon la Odds Ratio (OR) de los otros tres tipos, comparándolos con esta: Biocell® vs Siltex® 6,28 (IC 95% 2,3-25,92, p<0,0001), PU® vs Siltex® 12,46 (IC 95% 3,4-80,14, p<0,0001) y Nagor® vs Siltex® 4,12 (IC 95% 1,08-19,74, p<0,04). Una vez valoraron que el riesgo de BIA-ALCL aumentaba en las prótesis macrotextrizadas, calcularon el riesgo incremental de desarrollarlo a medida que se aumentaban dos parámetros (rugosidad y superficie), valorando si existía una correlación lineal. El efecto de ambos fue estadísticamente significativo (p=0,0001 y p=0,0007). Por cada 10 unidades de rugosidad, la OR se incrementa 1,071 (IC 95% 1,036-1,104); y por cada 10 unidades de área de superficie, el valor de la OR aumenta un 1,201 (IC 95% 1,085-1,318).</p>	<p>El riesgo de desarrollar BIA-ALCL se incrementa en aquellos implantes que poseen mayor área de superficie y mayor rugosidad, es decir, en los implantes macrotextrizados como los de tipo Biocell® o PU Silimed®. No obstante, es necesario continuar estudiando el efecto de los diferentes implantes y su importancia a la hora de influir sobre la aparición este tipo de tumor.</p>

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2020. <i>Ossa-Gómez CA, et al.</i> ⁽⁷⁴⁾	Estimar la incidencia del BIA-ALCL en la población hispánica.	Se trata de una revisión retrospectiva de casos desde 2011 hasta 2019, así como una recolección prospectiva de los pacientes con un BIA-ALCL confirmado en un registro nacional establecido recientemente.	Se identificaron 18 casos en Colombia entre los años 2011 y 2019. Todos ellos fueron como secuela de un implante de tipo texturizado. 6 de las pacientes (33%) presentaron enfermedad pericapsular o afectación ganglionar. 7 casos (38,9%) requirieron a su vez de tratamiento quimioterápico adyuvante. Se atribuyó una muerte a este tumor, con lo que la tasa de mortalidad fue del 5,6%. Por otro lado, un caso sufrió afectación de medula ósea, con lo que requirió de un trasplante (5,6%). De entre todos estos casos, 6 fueron diagnosticados en fase avanzada, entre el estadio IIB y IV (33%). Por último, la supervivencia libre de enfermedad a los 30,8 meses fue del 92,3%.	Los autores consideran que este estudio es un primer paso para crear un registro de la prevalencia de implantes en Sudamérica. También estiman que, la alta proporción de casos que se diagnostican como enfermedad avanzada, se puede deber a la baja conciencia de enfermedad, por lo que es importante el conocimiento de esta.
2020. <i>Torres A, et al.</i> ⁽³⁾	Realizar una revisión sistemática de aquellos casos publicados de BIA-ALCL y sintetizar la información obtenida.	Con las fuentes consultadas, el número total de casos de entre todos los artículos fue de 122, de los cuales se extrajeron los datos más relevantes para la revisión.	De los 122 casos totales, 118 (97%) se dieron en mujeres, mientras que 4 (3%) fueron en hombres de nacimiento. La edad media al diagnóstico del linfoma era de 51,89 años (rango entre 24 y 87 años), mientras que el intervalo entre la colocación de la prótesis y el desarrollo de la enfermedad fue de 10,2 años (entre 2 y 40 años). El país con mayor proporción de casos fue EE. UU. con el 39% de los mismos, mientras que en España se dieron el 9% de estos (11 casos diagnosticados). El motivo del implante fue cosmético en el 52% de los casos y reconstructivo en el 38%. En 3 casos la enfermedad fue bilateral (2,5%). Dentro de los síntomas de presentación, el más frecuente fue el aumento del tamaño de la mama ocasionado por un seroma tardío en el 83,61% de los casos, seguido en el 15,27% de la presencia de una masa o nódulo mamario y en el 10,66% de la presencia de una adenopatía axilar. Los autores también estudiaron el efecto de los diferentes tipos de implantes en este tipo de linfoma. De entre aquellos casos en los que se conocían las características de la superficie del implante, el 100% de estas eran prótesis texturizadas.	Los autores concluyen que es fundamental y necesario un mayor rigor en el estudio de este tumor y en cómo se recogen los datos para estimar mejor la incidencia y la etiología real del mismo. La heterogeneidad de los datos hace difícil la síntesis estructurada y uniforme de los mismos.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2020. Cordeiro PG, et al. ⁽⁷⁵⁾	Determinar el riesgo de desarrollar BIA-ALCL en una cohorte de pacientes sometidas a cirugía reconstructiva de mama con implantes macrotextrurizados.	Estudio de cohortes prospectivo en el que se siguen pacientes sometidas a cirugía reconstructiva de mama en el mismo centro desde el año 1992 al 2017.	Durante los años que comprende el estudio, 3.546 pacientes se sometieron a 6.023 reconstrucciones de mama empleando prótesis macrotextrurizadas. Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano. De esta cohorte, 10 desarrollaron el BIA-ALCL (1/354) después de una exposición media de 11,5 años. Por lo tanto, el riesgo de desarrollarlo fue de 1/354 o 0,311 casos por cada 1.000 personas-año (IC 95% 0,118-0,503).	Se concluye que el riesgo de desarrollar el linfoma a estudio puede ser mucho mayor que los datos reportados previamente, especialmente con el uso de prótesis macrotextrurizadas.
2020. Deva AK, et al. ⁽⁷⁶⁾	Investigar los posibles mecanismos etiopatogénicos implicados en el desarrollo del BIA-ALCL.	Reunión internacional en Nueva York. Los datos se basaron en el análisis de la literatura publicada y de sus propias investigaciones en curso.	Existen múltiples causas que podrían explicar el microambiente inflamatorio que se genera alrededor de las prótesis mamarias y su degeneración en BIA-ALCL. Algunas podrían ser la fricción mecánica, partículas de silicona y bacterias. Estas últimas conforman la línea de investigación más prometedora. Se basan en la teoría de que el biofilm bacteriano, en el contexto de una superficie texturizada, principalmente con bacterias gramnegativas, conduce a una inflamación crónica.	Los investigadores concluyen que, pese a que se trate de una línea de investigación prometedora, todavía queda mucho por aprender en cuanto a la etiología multifactorial de esta clase de linfomas.
2019. Lamaris G, et al. ⁽⁷⁷⁾	Analizar cuál es el mejor manejo de las pacientes tras una cirugía de resección por BIA-ALCL.	Se revisaron de manera retrospectiva y, posteriormente, se siguieron de manera prospectiva pacientes con BIA-ALCL de diferentes centros entre los años 1998 y 2017.	Se trataron 66 casos de BIA-ALCL (con capsulectomía y retirada del implante) y 18 de ellas (27%) recibieron reconstrucción mamaria. De estas, 7 (39%), fueron inmediatas, y las otras 11 (61%), de manera demorada. De entre los tratamientos realizados: el 72% se trataron mediante implantes lisos, 11% mediante mastopexia, 11% mediante colgajos autólogos y 6% mediante injertos grasos. En el momento de finalización del estudio, todas las pacientes se encontraban en remisión completa. El 94% de las pacientes se encontraban altamente satisfechas, mientras que en el 6% restante, los implantes de superficie lisa generaban disconfort.	Los autores concluyen por tanto que la reconstrucción se puede llevar a cabo si se ha realizado una resección quirúrgica completa. La inmediata debería reservarse para casos de enfermedad confinada a la cápsula (estadio I). Aquellas mujeres con predisposición genética o enfermedad bilateral no deberían recibir implantes texturizados. Finalmente, consideran que el tratamiento idóneo en estos casos es aquel en el que se emplea material autólogo. Por último, en aquellos casos con enfermedad avanzada al diagnóstico, el tratamiento reparador debería demorarse unos 6-12 meses.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2019. Umaña M, et al. <i>(78)</i>	Estudiar la relación existente entre el implante de prótesis mamarias y el desarrollo de BIA-ALCL.	Se emplean 4 casos céntricos de BIA-ALCL diagnosticados en la provincia de Alicante.	De 4 casos, 2 fueron cirugías con motivo estético y los otros 2 casos cirugía reconstructiva de mama. En 3 de ellos, la presentación clínica fue en forma de seroma tardío, y en el otro restante, en forma de una linfadenopatía. Los 4 implantes eran macrotextrizados, uno de ellos de PU®. Todos los casos fueron tratados con capsulectomía bilateral.	Si bien no se pueden extraer conclusiones importantes al tratarse de muy pocos casos, los autores recalcan la necesidad de reportar todos los casos diagnosticados de esta enfermedad para mejorar la comprensión sobre esta.
2019. Collett DJ, et al. <i>(79)</i>	Actualizar los datos acerca de la información sobre la epidemiología del BIA-ALCL. En concreto focalizando sobre la incidencia, riesgo y prevalencia de esta enfermedad.	Se revisa toda la literatura actual del BIA-ALCL, poniendo especial énfasis en la distribución epidemiológica de la enfermedad.	Existieron dificultades a la hora de recoger la prevalencia de mujeres portadoras de implantes de mama, así como el número de casos diagnosticados de BIA-ALCL. De los resultados obtenidos, el más relevante fue que la incidencia del linfoma había aumentado de forma significativa desde los informes iniciales que la estimaban en 1 por cada 2.832 para los macrotextrizados. No obstante, las incidencias varían dependiendo de la población estudiada.	Los autores concluyeron que la incidencia del BIA-ALCL es mayor de la que se pensaba en un principio, siendo que el tipo de prótesis que mayor riesgo conllevan son las de superficie macrotextrizada.
2019. McCarthy CM, et al. <i>(80)</i>	Realizar un estudio acerca de la epidemiología y etiología del BIA-ALCL.	Revisión bibliográfica de los casos de BIA-ALCL sucedidos en EE. UU. entre los años 2012 y 2018.	Durante estos 7 años (2012-2018) hubo 186 casos confirmados de BIA-ALCL. No obstante, solo se disponen de detalles de 89 de ellos (48%), por lo que el resto no pudieron ser estudiados. El intervalo medio desde el implante de las prótesis hasta el desarrollo de la enfermedad fue de 11 años (rango de 2 a 44 años). En el momento del diagnóstico, el 96% presentaron síntomas locales y un 9% síntomas sistémicos. La sintomatología local más frecuente fue el seroma, en un 86% de las pacientes. Todos los casos se produjeron sobre implantes de superficie texturizada (no hubo casos en pacientes portadoras de prótesis de superficie lisa). Se reportaron 3 muertes en total.	Los datos actuales acerca de esta enfermedad son insuficientes y es necesario seguir indagando para ampliar el conocimiento de la misma.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>2018. Ferrufino-Schmidt MC, et al. ⁽⁸¹⁾</p>	<p>Indagar sobre cuál es el impacto de la afectación ganglionar en las pacientes con BIA-ALCL.</p>	<p>Se trata de un estudio retrospectivo en el que se estudia el grado de afectación ganglionar linfática en 70 pacientes con BIA-ALCL.</p>	<p>De las 70 pacientes, 14 (20%) presentaban afectación ganglionar, siendo que su localización más frecuente era axilar (el 93% de los casos). Pasados 5 años, la tasa de supervivencia global fue del 75% para pacientes con afectación ganglionar y del 97,7% en aquellas sin afectación linfática (diferencia estadísticamente significativa con $p=0,003$). De las 49 pacientes con tumor confinado en la cápsula, 6 tenían afectación ganglionar (12,2%); en comparación con los 21 casos en los que el tumor sobrepasaba la cápsula de los que 8 presentaban afectación ganglionar (38%). Solo se registraron muertes en el grupo donde existía afectación ganglionar, 2 muertes entre los 14 casos (14,3%).</p>	<p>Los autores concluyen que podemos identificar ciertos factores de riesgo que nos deben hacer sospechar que el tumor afecta a los ganglios linfáticos, entre ellos el más importante, que el tumor sobrepase la cápsula. Además, la afectación ganglionar es un indicador de aumento de la mortalidad.</p>
<p>2018. de Boer M, et al. ⁽⁸²⁾</p>	<p>Determinar el riesgo relativo y absoluto del BIA-ALCL mamario en mujeres con implantes de mama.</p>	<p>A través de las bases de datos de la población de los Países Bajos, se identificaron a todas las pacientes con Linfoma no Hodgkin diagnosticadas entre 1990 y 2016. Se estimaron entonces la Odds Ratio del BIA-ALCL en comparación con otros tipos de linfoma mamario.</p>	<p>Se identificaron 43 pacientes con ALCL (con una media de edad al diagnóstico de 59 años). 32 de estas mujeres eran portadoras de implantes mamarios ipsilaterales. Por el contrario, solamente 1 de otras 146 mujeres que padecían otro tipo de linfomas mamarios, portaba implantes. Con ello, la Odds Ratio resultante fue de 421,8 (IC 95% 52,6-3.385,2). En aquellos casos de BIA-ALCL, el implante fue con mayor frecuencia de superficie macrotextrizada (23 del total de 28 casos en los que se conocían las características del implante), representando un porcentaje del 82%. Por lo tanto, esta proporción era mayor que la estimada en función de los datos de ventas de implantes, ya que de 109.449 implantes vendidos, 49.193 eran de tipo macrotextrizado (una proporción del 45%). También se determinó que la prevalencia estimada de implantes mamarios en mujeres de entre 20 y 70 años era del 3,3%. El riesgo acumulado de desarrollar BIA-ALCL en mujeres con implantes se estimó en 29 casos por millón a los 50 años y 82 por millón a los 70 años. Se estimó también que el NNH en el caso de los implantes mamarios antes de los 75 años era de 6.920.</p>	<p>El estudio concluye que los implantes mamarios se asocian con un riesgo incrementado de BIA-ALCL, aunque el riesgo absoluto es pequeño. No obstante, es muy importante la concienciación del público, personal sanitario y autoridades reguladoras, acerca de los signos y síntomas de alarma de este tipo de linfoma.</p>

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2017. Srinivasa DR, et al. ⁽⁵⁸⁾	Revisar y comparar el registro de datos de 40 países distintos, acerca de la aparición del BIA-ALCL como efecto adverso al implante de prótesis mamarias.	Se ha revisado la literatura mundial publicada acerca de este tema. Toda aquella información que faltase se ha solicitado a los investigadores o facultativos que han llevado el caso en cuestión.	363 casos fueron reportados en los países consultados. Aquellos implantes con superficie texturizada tenían más probabilidad de degenerar en el BIA-ALCL, ya que constituían el 50% de los casos, frente a los de superficie lisa que constituían únicamente el 4.2% de los mismos (significación de la $p=0.0001$). En aquellos casos en los que el tratamiento había sido registrado (136 en total), 125 de ellos (91,9%) habían sido subsidiarios de resección quirúrgica, 42 (30,8%) se habían beneficiado del tratamiento con quimioterapia, 25 (18,4%) recibieron tratamiento radioterápico y únicamente 9 (6,6%) trasplante de células madre. Se han reportado 5 fallecimientos en total.	Existen grandes dificultades a la hora de crear una adecuada base de datos acerca de la incidencia y prevalencia de este tipo de linfoma. Si que parece que los implantes mamarios de superficie texturizada pueden tener una asociación peligrosa con este tumor. No obstante, es necesario continuar investigando.
2017. Vase MØ, et al. ⁽⁵⁹⁾	Estudiar el potencial vínculo entre los implantes mamarios y el ALCL.	Se examinaron los casos de linfoma en una cohorte de 19.885 mujeres danesas que se implantaron prótesis mamarias entre 1973 y 2010.	Durante un seguimiento de 179.256 personas-año, se observaron 31 casos de linfoma en la cohorte de estudio, siendo que ninguno de ellos se correspondía al BIA-ALCL. Siendo por tanto el RR para el desarrollo del tumor en el estudio de 0 (IC 95% 0-10,3), y el de cualquier tipo de linfoma de 1,20 (IC 95% 0,82-1,70).	En la cohorte del estudio no se encontró riesgo alguno de linfoma, ni de BIA-ALCL. Sin embargo, los autores reconocen que la evaluación del riesgo de este tumor esta muy limitada por la rareza de la enfermedad.
2017. De Boer M, et al. ⁽⁸³⁾	Descripción de un caso de BIA-ALCL en una paciente transgénero.	Se trata de la descripción de un caso ocurrido en los Países Bajos, en la que se observa de manera retrospectiva la evolución de la paciente.	La paciente del caso clínico recibió los implantes mamarios como parte de una cirugía de cambio de sexo, siendo diagnosticada de BIA-ALCL 20 años después. Fue sometida a revisiones quirúrgicas tras la intervención debido a febrícula persistente, contractura capsular severa y rotura del implante. Finalmente, acudió a la consulta de los autores del estudio en 2016, 5 años después de la última intervención, por un seroma periprotésico de larga evolución. Fue entonces diagnosticada de BIA-ALCL sin invasión capsular.	Los autores tratan de concienciar de que este linfoma no es exclusivo del sexo femenino, sino que todas las personas que se someten a intervenciones con colocación de implantes mamarios corren el riesgo de desarrollarlo.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>2017. Loch-Wilkinson, A et al. ⁽⁸⁴⁾</p>	<p>Estudiar la relación existente entre el linfoma anaplásico de células grandes y el implante de prótesis mamarias, sea cual sea su indicación.</p>	<p>Todos los casos que son estudiados en este proyecto se han registrado en Australia y Nueva Zelanda.</p>	<p>Los 55 casos de BIA-ALCL fueron diagnosticados en Australia y Nueva Zelanda entre los años 2007 y 2016. La media de edad al debut de la enfermedad fue de 47,1 años y el intervalo entre la colocación de las prótesis y el diagnóstico de la enfermedad fue de 7,46 años. Todas las pacientes del estudio eran portadoras de implantes de superficie de tipo texturizado. Se reportaron 4 casos de muertes secundarias a enfermedad avanzada y diseminada. Los implantes tipo Biocell® estaban presentes en el 58,7% de la muestra. Los estudios posteriores demostraron que el riesgo de desarrollar BIA-ALCL era de 14,11 veces mayor en los implantes texturizados tipo Biocell® y de 10,84 veces superior con los de PU Silimed®, en comparación con los implantes microtexturizados tipo Siltex®.</p>	<p>El estudio confirma el riesgo existente de desarrollar BIA-ALCL asociado al uso de prótesis mamarias. También concluyen que una mayor texturización en la superficie del implante (mayor en el caso de los macrotextrizados), aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar este linfoma.</p>
<p>2017. Doren EL, et al. ⁽⁸⁵⁾</p>	<p>Determinar tanto la incidencia como la prevalencia, a lo largo de la vida, del BIA-ALCL en mujeres con implantes de superficie texturizada en EE. UU.</p>	<p>Se trata de un estudio retrospectivo de los casos reportados de BIA-ALCL entre 1996 y 2015.</p>	<p>Existen 100 casos confirmados por anatomía patológica de BIA-ALCL en Estados Unidos entre 1996 y 2015. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 52,3 años (con una desviación de +/- 12,3 años). El intervalo medio entre la colocación de las prótesis de mama y la aparición de la enfermedad fue de 10,7 años (con una desviación de +/- 4,6 años). De estas pacientes, 49 se habían sometido a la intervención por motivos estéticos, mientras que 44 lo hacían como parte de una reconstrucción de la mama y 7 por razones desconocidas. La ratio de incidencia en esta muestra de pacientes fue de 2,03 casos por millón de personas/año, lo cual es 67,6 veces superior a la ratio de incidencia de ALCL primario en la mama de la población general, que es de 3 casos por cada 100 millones de personas/año (diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$). La prevalencia a lo largo de la vida fue de 33 casos por cada millón de personas con implantes texturizados.</p>	<p>Existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de implantes texturizados y el desarrollo de BIA-ALCL.</p>

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>2017. Johnson L, et al. <small>(86)</small></p>	<p>Estudiar las características de la enfermedad, así como el estadio de esta al momento del diagnóstico con el fin de mejorar el manejo terapéutico.</p>	<p>Se recogieron 23 casos de BIA-ALCL diagnosticados en Reino Unido entre los años 2012 y 2016, aunque los datos requeridos para el estudio únicamente estaban disponibles en 15 casos.</p>	<p>En esta serie de casos se observó que el intervalo medio entre la colocación de las prótesis mamarias y el diagnóstico de la enfermedad fue de aproximadamente 10 años (con un rango entre 3 y 16 años). Todos los casos que se observaron se dieron en pacientes portadoras de implantes de tipo texturizado. En 15 pacientes la enfermedad fue diagnosticada en el estadio I, es decir, cuando la enfermedad está todavía confinada a la cápsula periprotésica, por lo que todas ellas fueron tratadas mediante capsulectomía total y retirada del implante. Por otro lado, 3 pacientes presentaron masa extracapsular (estadio IIa). En estos últimos casos, además de la capsulectomía y la retirada del implante, fueron sometidas a tratamiento adyuvante con quimioterapia. Una paciente de las anteriores progresó a pesar del tratamiento con quimioterapia, pero se consiguió remisión completa con Brentuximab. Finalmente, después de un seguimiento de 23 meses, todas las pacientes estaban libres de enfermedad.</p>	<p>Se concluye que el BIA-ALCL se trata de una enfermedad muy rara que, no obstante, tiene buen pronóstico. Los autores además afirman que, en el caso del estadio I, la enfermedad puede ser manejada únicamente con cirugía. Sin embargo, estadios más avanzados de la enfermedad, justifican el tratamiento adyuvante con quimioterapia para el control de la enfermedad, pudiendo ser efectivo el Brentuximab como segunda línea.</p>
<p>2017. Patzelt, M et al. <small>(87)</small></p>	<p>Descripción de un caso de BIA-ALCL en una paciente transgénero.</p>	<p>Se trata de la descripción de un caso que ocurre en la República Checa, en la que se estudia el caso de una paciente transgénero con BIA-ALCL</p>	<p>Se trata del primer caso de BIA-ALCL que se ha descrito en este país. En 2007 una mujer transgénero de 33 años se sometió a un aumento de mama bilateral como parte de su cirugía de cambio de sexo. Posteriormente, en 2014, la paciente desarrolló una masa de 5 cm en la mama izquierda. Los estudios de imagen demostraron una rotura del implante y una masa que atravesaba la cápsula y penetraba en el músculo pectoral mayor. Se practicó una cirugía de resección total que incluía capsulectomía, retirada del implante y resección parcial del músculo pectoral mayor. Se añadió tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica. Posteriormente, tras un seguimiento de 2 años, la paciente estaba libre de enfermedad.</p>	<p>Los autores concluyen que el BIA-ALCL no es una enfermedad que aparezca únicamente en mujeres, sino que se desarrolla en presencia de prótesis mamarias, por lo que cualquier persona que se someta a una cirugía de este tipo está en riesgo de padecerlo.</p>

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2016. <i>Clemens M, et al.</i> (63)	Evaluar la eficacia de las diferentes terapias usadas en las pacientes con BIA-ALCL para determinar cuál es la mejor opción terapéutica.	En este estudio se emplean los datos del seguimiento de 87 pacientes con BIA-ALCL, incluyendo 50 casos previamente reportados, y otros 37 que no habían sido notificados.	En este estudio, las tasas globales de supervivencia a los 3 y 5 años fueron del 93% y 89% respectivamente. En aquellas pacientes con enfermedad confinada a la cápsula periprotésica (estadio I), presentaron una mayor supervivencia que aquellas en los que la enfermedad ya había conseguido atravesarla ($p=0,03$). Por otro lado, se dividieron en dos grupos, las mujeres que recibieron una cirugía completa que consistía en capsulectomía y retirada del implante, y aquellas que recibieron únicamente capsulectomía, quimioterapia sistémica o tratamiento radioterápico. Los estudios demostraron que el primer grupo presentó una mejor tasa de supervivencia global ($p=0,022$) y de intervalo libre de la enfermedad ($p=0,014$).	Con todos los datos recogidos, los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento quirúrgico completo (capsulectomía y retirada del implante), es fundamental si se quiere ofrecer el mejor tratamiento en pacientes con BIA-ALCL.
2016. <i>Hu H, et al.</i> (60)	Identificar si la infección bacteriana del biofilm puede guardar correlación con el desarrollo del BIA-ALCL; en caso de ser así, comparar con la microbiota bacteriana de las cápsulas libres de tumor en implantes con contractura.	Ha sido analizada, en 26 casos de BIA-ALCL, la presencia de microbiota bacteriana, así como los microorganismos identificados en mayor proporción mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), hibridación in situ y estudio mediante microscopio electrónico. Posteriormente, se han comparado estos 26 casos de BIA-ALCL, con otros 62 con cápsulas libres de tumor.	En ambos grupos (pacientes con BIA-ALCL y pacientes sin tumor) se encontró colonización por un alto número de bacterias. El análisis de la microbiota del BIA-ALCL encontró diferencias significativas en cuanto al tipo de especies identificadas. Había una mayor proporción de <i>Ralstonia spp.</i> presente en las pacientes con este linfoma con respecto a las pacientes libres de tumor (diferencia estadísticamente significativa con $p<0.001$). Por otro lado, se identificó mayor proporción de <i>Staphylococcus spp.</i> en aquellos casos libres de tumor (diferencia estadísticamente significativa con $p<0.001$).	Estas diferencias encontradas en cuanto a la colonización bacteriana podrían resultar ser uno de los posibles mecanismos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, los autores exponen la importancia de implantar estrategias para reducir la contaminación de los implantes. También concluyen que, debido al hecho de que las superficies texturizadas favorecen el crecimiento bacteriano, esta podría ser la razón de que los casos de BIA-ALCL se den únicamente en este tipo de implantes.

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>2015. Hu H, et al. ⁽⁸⁸⁾</p>	<p>El objetivo de este estudio es analizar si la infección crónica del biofilm bacteriano podría promover la hiperplasia de células T y, por lo tanto, el desarrollo del BIA-ALCL.</p>	<p>Se trata de un estudio realizado en cerdos y en humanos. En la primera especie fueron implantadas 12 prótesis texturizadas y otras 12 lisas en 3 cerdos adultos permaneciendo durante 8,75 meses. En cuanto a los humanos, se recogieron 57 cápsulas de pacientes con contractura capsular durante 4 años.</p>	<p>Los resultados del estudio fueron similares tanto en cerdos como en humanos. Existió una relación estadísticamente significativa entre el número de bacterias y el grado de contractura capsular ($p=0,04$). Además, los estudios de PCR mostraron que el número de linfocitos era significativamente mayor en los implantes texturizados que en los lisos ($p<0,001$), siendo que predominaban las células T ($p<0,001$). También se encontró un mayor número de bacterias en los implantes de Poliuretano ($p<0,005$), además de existir también una correlación lineal entre el número de bacterias y el número de linfocitos T y B ($p>0,001$).</p>	<p>Los autores concluyeron que, efectivamente, existe un aumento de la cantidad de linfocitos T, tanto en cerdos como en humanos, pudiendo hallar una relación con el BIA-ALCL.</p>
<p>2015. Brody GS, et al. ⁽⁵⁷⁾</p>	<p>Revisión sobre 37 artículos publicados en la literatura mundial en los que se reportan 79 pacientes, más otros 94 casos de recolección propia que no habían sido notificados hasta la fecha.</p>	<p>Se revisó la literatura mundialmente publicada. Se solicitó a los autores y profesionales sanitarios encargados de los casos recopilados información adicional. La mayoría de ellos, pero no todos, contestaron a la petición, lo que resulta en datos incompletos.</p>	<p>Los tumores BIA-ALCL debutaban como seromas pericapsulares tardíos, una masa adyacente a la cápsula, una erosión en la piel, enfermedad en ganglios regionales o fueron descubiertos durante revisiones quirúrgicas. La evolución de los diferentes casos fue variable, desde el hallazgo único de citología positiva seguido de una remisión espontánea, hasta incluso casos de enfermedad diseminada y muerte. No se encontraron diferencias entre aquellos implantes rellenos de suero salino o de silicona, así como tampoco en aquellas prótesis con finalidad estética de las que formaban parte de una cirugía reconstructiva. En aquellos casos en los que el tipo de implante recibido estaba registrado, el 100% de ellos era de superficie texturizada. Se estimó que la incidencia era de 3 casos por cada millón de implantes por año. La diseminación extracapsular ocurrió en 18 casos, 9 de los cuales fallecieron. También se calculó la Odds Ratio de desarrollar BIA-ALCL en la mama entre aquellas pacientes con un implante mamario frente a aquellas que no, dando un resultado de 18,2.</p>	<p>El BIA-ALCL se asocia de manera definitiva al implante de prótesis mamarias, siendo un linfoma específico para este tipo de material; presentando a su vez diferentes características y siendo de causa multifactorial.</p>

AÑO Y AUTOR	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2015. Bizjak M, et al. ⁽⁸⁹⁾	Estudiar la posible etiopatogenia del BIA-ALCL.	Para este estudio, los autores revisaron la bibliografía existente acerca de este tipo de tumor y añadieron información propia.	Las neoplasias hematológicas, dentro de las cuales se incluyen los linfomas, tienen un origen multifactorial en el que influye la edad, el sexo, la raza, etc. No obstante, recientes investigaciones han puesto en relieve el papel de la inflamación crónica como posible causante de linfomas (como el linfoma gástrico MALT y su relación con la gastritis crónica por el <i>Helicobacter pylori</i>). Los autores sostienen que, los implantes, especialmente los más antiguos, podrían desencadenar una respuesta inmune y mediante una activación policlonal desarrollar una inflamación crónica que derivase en un linfoma.	Concluyen que el origen del BIA-ALCL podría relacionarse con una inflamación crónica surgida como respuesta al material protésico y que estos deberían ser vigilados con más detalle.
2014. Miranda RN, et al. ⁽⁹⁰⁾	Ayudar a comprender mejor la historia natural de la enfermedad, así como las variables a largo plazo de esta, un campo que hasta la fecha permanecía poco explorado.	Los autores revisaron la literatura de todos los casos publicados entre 1997 y diciembre de 2012, contactando con los autores correspondientes para hacer una actualización de la evolución clínica.	Se estudiaron 60 casos de BIA-ALCL. La edad media al diagnóstico fue de 52 años (intervalo entre 28-87). De los que se conocía la superficie del implante, el 100% eran texturizadas. El tiempo medio entre la colocación del implante y el diagnóstico fue de 9 años. La forma de presentación más frecuente fue el aumento de tamaño de la mama. En cuanto al tratamiento, 56 pacientes (93%) se sometieron a capsulectomía, que en 5 se amplió con mastectomía y en otras 5 con vaciamiento axilar. Datos adicionales sobre el tratamiento solo estaban disponibles en 55 casos: el tratamiento adyuvante con QT fue administrado a 39 de 55 pacientes (71%), la RT local a 31 de 55 (55%) y en 26 casos se combinaron ambos (QT+RT). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0308$) en cuanto a la supervivencia, entre aquellas sin masa tumoral, frente a aquellas con masa. En las primeras, a los 3 y 5 años fue del 100% mientras que en las segundas fue del 82% y 75% respectivamente; en datos globales, la supervivencia a los 3 años fue del 97% y a los 5 del 92%. Los autores tampoco encontraron una diferencia de riesgo entre los implantes rellenos de suero salino y los de silicona. Por último, de las 60 pacientes en cuanto al seguimiento, el intervalo de este varía entre 0,1 y 14 años, con una media de 3,1.	Los autores concluyen que la mayoría de las pacientes que padecen enfermedad confinada en la cápsula periprotésica experimentan remisión completa. En ellas, el tratamiento podría estar limitado a capsulectomía y retirada del implante. No obstante, en aquellas pacientes que ya presentan masa tumoral y extensión más allá de la cápsula, el aumento de la mortalidad asociado a un mayor estadio justifica pautas de tratamiento más agresivas.

5. DISCUSIÓN

La primera incógnita con respecto al linfoma anaplásico de células grandes asociado a los implantes mamarios es si realmente existe o no dicha asociación entre las prótesis y este subtipo de linfoma. Estas dudas surgen debido al desconocimiento y extrema variabilidad de la incidencia del BIA-ALCL, la cual no permite descartar por completo que los pocos casos que aparecen, tanto en pacientes sometidas a cirugía estética como a reconstrucción mamaria, no se deban al puro azar; a lo que se suma el hecho de que ya se había descrito previamente este linfoma anaplásico de células grandes en mujeres no portadoras de dichos implantes mamarios.

Son varios los estudios incluidos en esta revisión que indagan en cuanto a si efectivamente existe una relación de causalidad entre estos dos factores y, de ser así, cuál es su magnitud. Uno de ellos aporta resultados interesantes; es el estudio realizado por Mintsje de Boer y sus colaboradores en 2018 ⁽⁸²⁾, cuando intentaban estimar cuál era el riesgo relativo y absoluto del BIA-ALCL en mujeres portadoras de prótesis mamarias. Estos investigadores crearon dos grupos de mujeres: las que sufrían un ALCL mamario y las que sufrían otra clase de linfoma mamario. El primer grupo estaba formado por 43 mujeres, de las que 32 eran portadoras de implantes mamarios; mientras que, en el segundo grupo, de 146 mujeres con linfoma, únicamente 1 era portadora de prótesis mamarias, con lo que la Odds Ratio resultante en el estudio fue de 421,8 (IC 95%: 52,6-3.385,2). Además, los autores estimaron el riesgo acumulado de desarrollar ALCL tanto en mujeres portadoras de implantes como en las que no (*Figura 16*). En el primer grupo el riesgo acumulado era de 29 casos por millón de mujeres con implantes a los 50 años y de 82 casos por millón a los 70 años. Estos datos se contrastaron con el riesgo acumulado en la población general, en la que el riesgo apenas alcanzaba el 0,1 por millón de habitantes a los 50 años y el 0,3 a los 70 años. Gracias a estos resultados, los autores concluyeron que, efectivamente, los implantes mamarios se asocian a un riesgo incrementado de padecer ALCL en la mama, aunque el riesgo

absoluto es pequeño. No obstante, los autores recalcaron la importancia de conocer más a fondo la naturaleza de esta enfermedad, pues estimaron que la prevalencia de implantes mamarios en mujeres de entre 20 y 70 años era del 3,3% de la población general.

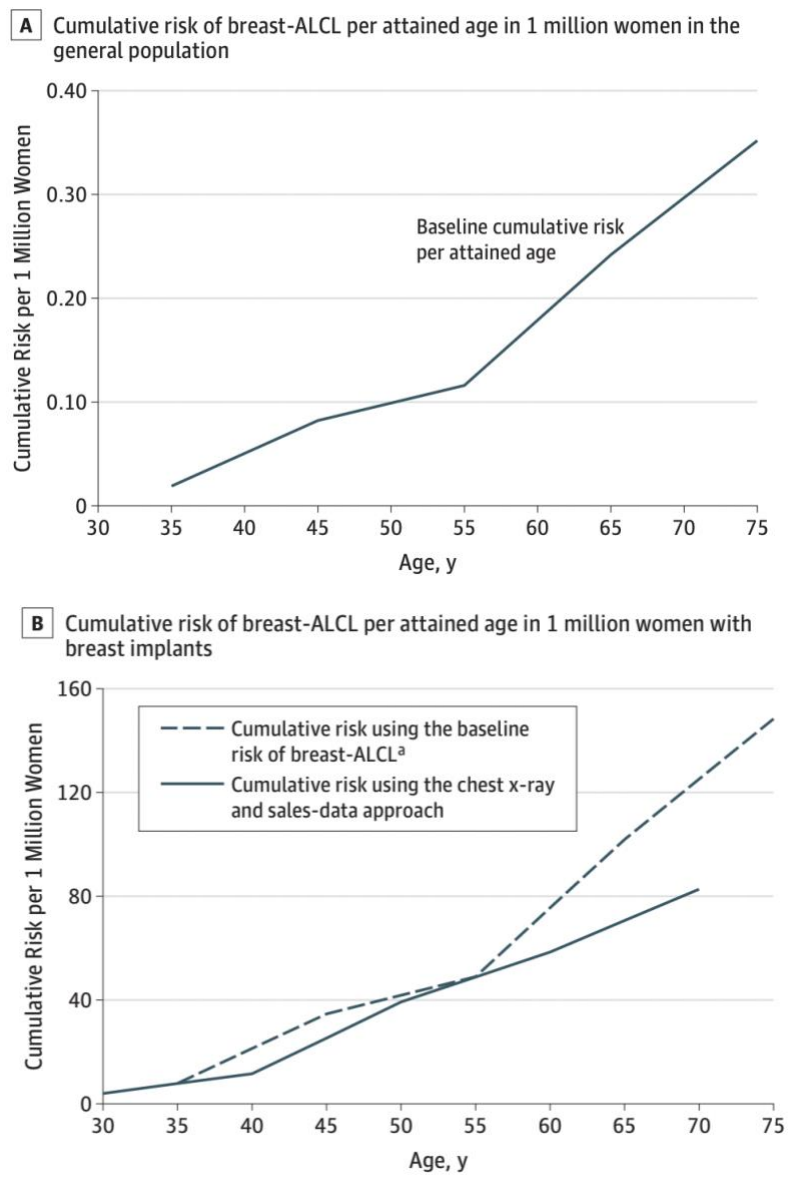


Figura 16: Riesgo acumulado de BIA-ALCL por cada millón de mujeres por edad alcanzada. (A) En población general; se objetiva un riesgo muy bajo que aumenta discretamente a partir de los 50 años. (B) En mujeres portadoras de prótesis mamarias; sobre el riesgo basal de BIA-ALCL (línea discontinua), la mayoría se produce sobre pacientes portadoras de implantes confirmados por radiografía o por el registro de datos (línea continua). Extraído de de Boer M, et al. (82)

Por otro lado, también encontramos autores que defienden que la relación entre el ALCL y el uso de prótesis mamarias es mera casuística, y que el empleo de estas no conlleva un riesgo incrementado de padecer esta clase de tumor. En esta línea de pensamiento se haya Maja Ølholm Vase y sus colaboradores daneses ⁽⁵⁹⁾. Estos realizaron un estudio de tipo observacional en una cohorte de 19.885 mujeres danesas que habían sido sometidas a un implante mamario entre los años 1973 y 2010. Los autores realizaron un seguimiento de 179.256 personas-año, en el que observaron la aparición de 31 casos de linfoma en las mujeres de esta cohorte, pero ninguno de los casos se trataba de un BIA-ALCL, dando un riesgo relativo para la aparición de cualquier otro tipo de linfoma mamario de 1,2 (IC 95% de 0,82-1,7). Sin embargo, pese a que no se encontró ningún caso del tumor a estudiar en esta cohorte de mujeres, los autores reconocerían que la evaluación del riesgo de esta enfermedad está muy limitada debido a la extrema rareza de la misma.

Pese a los resultados que aportaron investigaciones como la anteriormente descrita, son muchas más las que sostienen que, efectivamente, existe una relación de causalidad entre el uso de las prótesis mamarias y el desarrollo de BIA-ALCL. Comparten esta opinión Doren y sus colaboradores en una investigación realizada en 2017 ⁽⁸⁵⁾, en la que trataban de estimar cuál era la incidencia y la prevalencia de este tipo de tumores en mujeres portadoras de implantes. Una vez concluidas sus investigaciones, observaron que la tasa de incidencia era de 2,03 casos por cada millón de personas/año, lo cual era 67,6 veces superior a la incidencia de esta clase de tumor en mujeres que no habían sido portadoras de un implante mamario (diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$). Por ello, estos autores concluyeron que existe una relación entre las prótesis de mama y el desarrollo de ALCL mamario en comparación con mujeres no portadoras de este tipo de prótesis. Finalmente, también calcularon que la prevalencia a lo largo de la vida de este tipo de linfoma era de 33 casos por cada millón de habitantes.

Resultados similares obtuvieron en su investigación Cordeiro y sus colaboradores en 2020 ⁽⁷⁵⁾. Estos evaluaban el riesgo de desarrollar BIA-ALCL en

un estudio de cohorte prospectivo, en pacientes sometidas a cirugía reconstructiva que pertenecían al mismo centro sanitario. Fueron seguidas un total de 3.546 mujeres, de entre las cuales 10 desarrollaron BIA-ALCL (1/354). De este modo, los autores estimaron que el riesgo absoluto de desarrollar BIA-ALCL en esta cohorte era de 1/355 pacientes o 0,311 casos por cada 1.000 personas/año (IC 95% 0,118 a 0,503). Así, los autores estimaron que la incidencia de este linfoma podría ser superior a la previamente reportada en otras investigaciones, como es el caso del estudio de Doren ⁽⁸⁵⁾ mencionado en el párrafo anterior. Además, nos encontramos ante la misma limitación que prevalece en todos los estudios acerca de este tema, que el bajo número de casos reportados no permite a los autores extraer conclusiones del todo certeras. Siguiendo con los autores que opinan que el uso de implantes incrementa el riesgo de desarrollar ALCL, nos encontramos el estudio de Collett y sus colaboradores en 2019 ⁽⁷⁹⁾ cuando trataban de estudiar la epidemiología relativa a esta rara enfermedad. Estos autores llegaron a la conclusión de que la incidencia real de esta enfermedad podría ser bastante mayor a la reportada en los informes iniciales. Estos estimaban que la incidencia era de un caso por cada millón de mujeres sometidas a este tipo de intervenciones, pero el equipo liderado por Collett situó la incidencia real en 1/2.832 implantes macrotextrizados. No obstante, también concluyeron que, debido a que las incidencias varían mucho entre las diferentes poblaciones estudiadas, es importante no extraer conclusiones precipitadas, ya que pueden existir variables que no se están teniendo en cuenta a la hora de realizar estos estudios observacionales. Por último, Brody y sus colaboradores ⁽⁵⁷⁾ también realizaron un estudio de la incidencia de este tumor, recopilando los datos provenientes de 40 países diferentes. En dicho estudio la incidencia estimada fue de 3 casos por cada millón de implantes por año.

Otro dato que también sostiene esta asociación es, que no es únicamente una enfermedad que se produce en mujeres de nacimiento portadoras de implantes mamarios, sino que ya se han descrito casos en mujeres transgénero, varones de nacimiento, sometidas a cirugía estética de la mama con colocación de prótesis. De Boer ⁽⁸³⁾ describe un caso de una mujer transgénero que fue diagnosticada de

BIA-ALCL 20 años después del implante de la prótesis. También describe un caso el equipo liderado por Patzelt en 2017 ⁽⁸⁷⁾, donde se informa sobre una mujer transgénero que, a la edad de 33 años, se sometió a un aumento bilateral de la mama y tras 7 años fue diagnosticada del linfoma.

Por contextualizar geográficamente el problema y demostrar que también afecta a la población española, Umaña Ordoñez y sus colaboradores ⁽⁷⁸⁾ han estudiado 4 casos de BIA-ALCL diagnosticados en la provincia de Alicante. Los autores llegan a la conclusión en su estudio de que es necesario reportar todos los datos de esta enfermedad, ya que en muchos casos no se llega a realizar un diagnóstico definitivo de la misma, y en los que sí, no se llegan a reportar; infravalorando un problema creciente, debido al alto porcentaje de mujeres que se someten cada año, bien a cirugía estética de la mama, o bien a cirugía reconstructiva de la misma.

El siguiente tema de debate y puede que el más frecuentemente abordado por parte de los diferentes investigadores, es si el tipo de implante mamario, en concreto en cuanto al tipo de superficie, influye en el riesgo de desarrollar BIA-ALCL y, en caso de ser así, cuál es la magnitud de esta influencia. En segundo lugar y en menor profundidad, dada la escasez de artículos que abordan el tema, la influencia en cuanto al contenido de las prótesis en el desarrollo de esta enfermedad.

La primera cuestión al respecto es si existen diferencias en cuanto a los implantes lisos o texturizados. Srinivasa y sus coautores en 2017 ⁽⁵⁸⁾ estudiaron los casos de BIA-ALCL ocurridos en 40 países diferentes, recogiendo un total de 363 casos confirmados. El 50% ocurrían sobre implantes de superficie texturizada frente al 4,2% de superficie lisa (diferencia estadísticamente significativa, $p=0,0001$). En el resto de los casos no se tuvo acceso a la información relativa al tipo de implante que portaba la paciente. Otros investigadores también han abordado este tema con resultados interesantes como los que aporta el estudio de Loch-Wilkinson y sus colaboradores en 2020 ⁽⁷³⁾. En este, se estudió un total de 104 pacientes con BIA-ALCL, de las cuales 4 eran portadoras de implantes de tipo

liso, pero en las que se recogió el antecedente de un implante texturizado previo. Resultados similares aportó el equipo de McCarthy ⁽⁸⁰⁾ que estudió 89 casos del linfoma. Todos los casos aparecieron en implantes de tipo texturizado, ya que en los pocos en los que apareció sobre superficies lisas, las pacientes presentaban el antecedente de haber portado una prótesis texturizada. Por lo que, con estos resultados, todos en la misma línea, parece que las prótesis lisas tengan un riesgo mínimo, sino nulo, de desarrollar BIA-ALCL.

De hecho, algunos autores dan por sentado que este tipo de linfoma únicamente aparece en superficies texturizadas, como es el caso de la gran mayoría de artículos empleados para realizar esta revisión. En los grupos de Ossa Gómez ⁽⁷⁴⁾, de Torres Pérez ⁽³⁾, de Johnson ⁽⁸⁶⁾ y de Cordeiro ⁽⁷⁵⁾, el 100% de los implantes se dieron sobre prótesis texturizadas.

Resultados similares recogieron otros muchos estudios acerca del tema, como son los obtenidos por el equipo de Brody en 2015 ⁽⁵⁷⁾, donde todos los casos que encontraron, consultando bases de datos de 40 países diferentes, se daban sobre prótesis texturizadas. Además, este estudio añade una peculiaridad que no muchos autores han explorado y es que el grupo de investigación no halló diferencias entre el material de relleno de las prótesis mamarias, ya sea de silicona o de suero salino; resultados que también confirmaron en su estudio en 2014 el equipo liderado por Miranda ⁽⁹⁰⁾.

Siendo que los autores están de acuerdo con respecto al punto anterior, la siguiente duda que surge es si el tipo de texturización influye también en el desarrollo BIA-ALCL. Un artículo de los más recientes y enfocados en este punto de discusión es el de Loch-Wilkinson en 2020 ⁽⁷³⁾. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los casos recogidos por el mismo se dieron en prótesis texturizadas, y en los que se produjeron en lisas, existía el antecedente de portar una prótesis del primer tipo. De entre todas estas prótesis, destacó que la gran mayoría de los casos (75%) se produjo en implantes de tipo macrotextrizado (destacando las de tipo Biocell® en el 51,7% y de Poliuretano Silimed® en el 20%).

No obstante, estos datos globales estaban influenciados por el número global de ventas, por lo que los investigadores llevaron a cabo un estudio para calcular el número necesario para dañar (NNH) dentro de los diferentes tipos de prótesis. Las que mayor riesgo presentaron fueron las de PU® en las que se producía un caso por cada 2.596 implantes (IC 95%: 1.486-5.024). En segundo lugar, estarían las macrotexturizadas de Biocell® en las que había un caso por cada 3.184 implantes (IC 95%: 2.387-4.379). Se seguían por las prótesis microtexturizadas de tipo Nagor® con un caso por cada 6.024 implantes (IC 95%: 2.768-16.417). Finalmente tendríamos las microtexturizadas de tipo Siltex® con un NNH de un caso por cada 36.730 implantes (IC 95%: 12.568-178.107). También calcularon la proporción acumulada de BIA-ALCL en los diferentes tipos de prótesis y la representaron mediante un Kaplan-Meier (*Figura 17*).

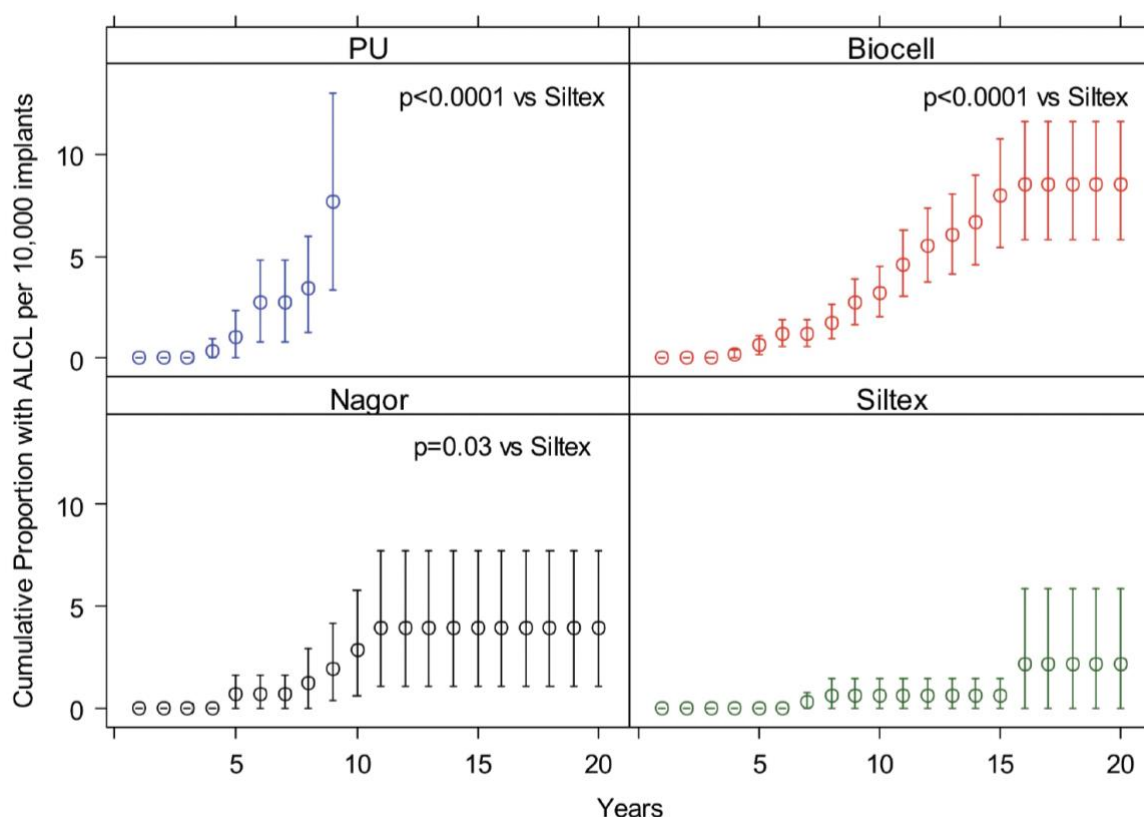


Figura 17: Proporción acumulada de BIA-ALCL por 10.000 implantes durante 20 años. Kaplan Meier de los 4 tipos de implantes estudiados; siendo la proporción mayor en las prótesis macrotexturizadas PU® y Biocell®, incrementando en ambas de forma significativa a partir de los 10 años; menor en Nagor® y muy baja en Siltex®). Para PU es necesario reportar datos en años ulteriores con el fin de determinar la proporción final. Extraído de Loch-Wilkinson A, et al. ⁽⁷³⁾

Siguiendo con el trabajo de Loch-Wilkinson ⁽⁷³⁾, una vez demostrado que las prótesis de superficie microtexturizada tipo Siltex® eran más seguras que el resto, los autores se propusieron calcular el Odds Ratio de los otros tres tipos de prótesis texturizadas comparándolas con las de tipo Siltex®. Los resultados fueron los siguientes: Biocell® vs Siltex®: 6,26 (IC 95% 2,3-25,92, $p < 0,0001$), PU Silimed® vs Siltex® 12,46 (IC 95% 3,4-80,14, $p < 0,0001$) y Nagor® vs Siltex® 4,12 (IC 95% 1,08-19,74, $p < 0,04$). Para acabar con el estudio, valoraron la asociación entre la rugosidad y área de superficie de los implantes y el riesgo de BIA-ALCL. Los resultados fueron que, por cada 10 unidades de rugosidad aumentadas en los implantes, la OR se incrementaba un 1,071 (IC 95% 10,036-1,104); y por cada 10 unidades de superficie un 1,201 (IC 95% 1,085-1,318). En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0001$ y $p = 0,007$ respectivamente). Estos datos confirmaron que existía relación entre una mayor área de superficie y de rugosidad en los implantes y el riesgo de desarrollar BIA-ALCL como se observa en la *Figura 18*.

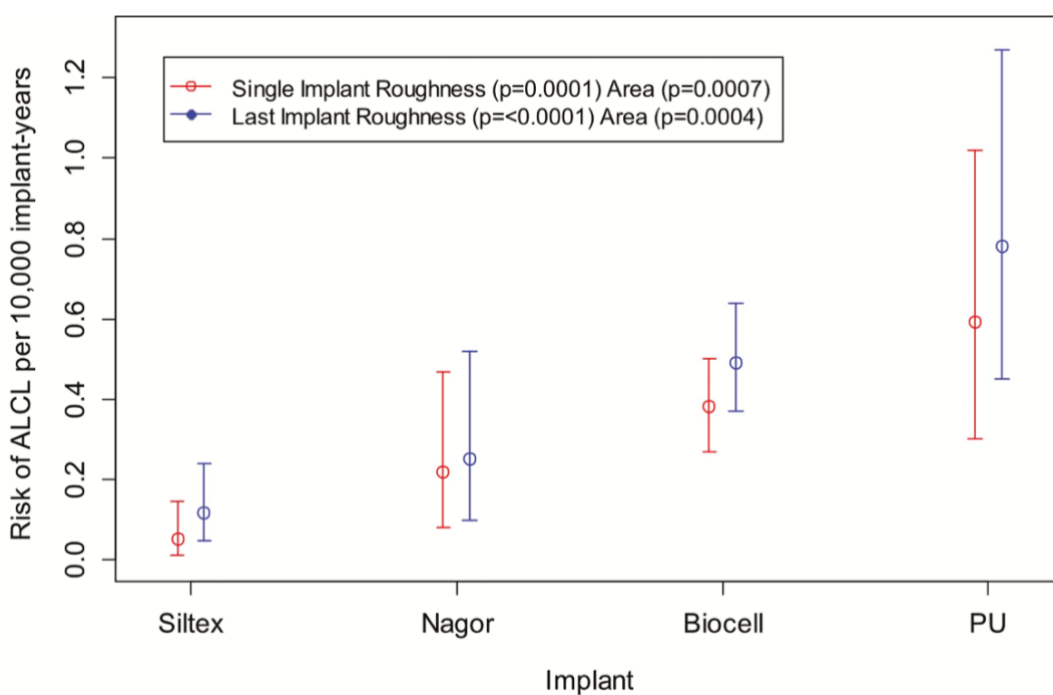


Figura 18: Riesgo de BIA-ALCL por cada 10.000 implantes-año. Se objetiva un incremento del riesgo con el aumento de la rugosidad y área de superficie de los implantes (Siltex®<Nagor®<Biocell®<PU®). Además, se observa un aumento de riesgo en pacientes que han portado varias prótesis (azul), frente a las portadoras de una única prótesis (rojo). Extraído de Loch-Wilkinson A, et al. ⁽⁷³⁾

Otro estudio realizado por el equipo de investigación de Loch-Wilkinson ⁽⁸⁴⁾ reafirma los hallazgos realizados en el anteriormente descrito. En este, de los 55 casos estudiados, todos ellos portadores de prótesis texturizadas, se realizó un estudio del riesgo de desarrollar BIA-ALCL en función del tipo de prótesis. Los resultados obtenidos fueron que, comparados con los de tipo Siltex®, el riesgo en el caso de los implantes tipo Biocell® era de 14,11 (IC 95%: 1,2-561,46; $p=0,0005$) y de 10,84 (IC 95% 1-566,34; $p=0,05$) en el caso de los de PU Silimed®. Además se calculó la proporción acumulada de BIA-ALCL para cada tipo de prótesis desde 1999 hasta 2015 (*Figura 19*). Por lo tanto, los resultados siguen la misma línea de los obtenidos en el anterior estudio y demostraron que las prótesis macrotextrizadas presentan un mayor riesgo de desarrollar BIA-ALCL que las microtexturizadas.

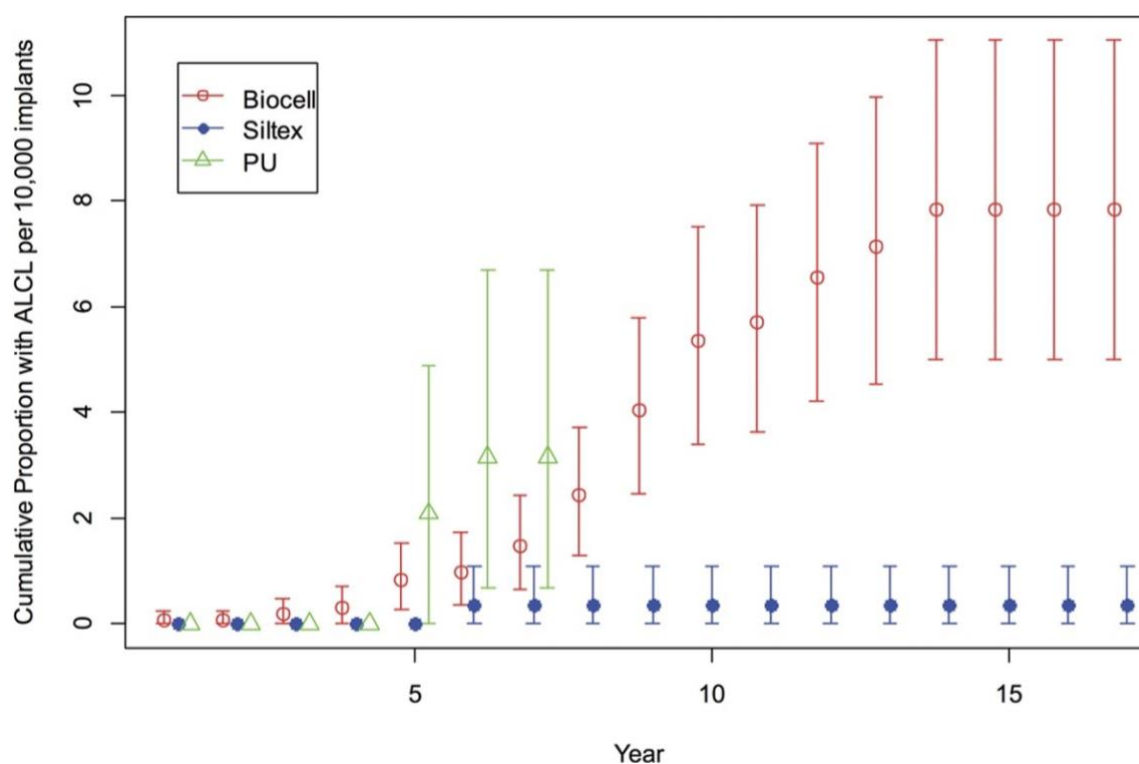


Figura 19: Proporción acumulada de BIA-ALCL por 10.000 implantes durante 17 años. Kaplan Meier de la proporción acumulada en función del tipo de texturización de los implantes; de nuevo los macrotextrizadas PU® y Biocell® parecen acumular el mayor número de casos, sobre todo a partir de los 5 años en PU® y 10 en Biocell®, en cambio, la proporción de casos en Siltex® es significativamente inferior. Para PU es necesario reportar datos en años ulteriores con el fin de determinar la proporción final. Extraído de Loch-Wilkinson A, et al. ⁽⁸⁴⁾

Un dato interesante añade en su estudio el equipo de de Boer ⁽⁸²⁾, que va a favor de la afirmación de que los implantes macrotextrizados conllevan un mayor riesgo de desarrollar BIA-ALCL. En su cohorte de pacientes, el 82% de los casos en los que se conocía el tipo de implantes que portaba la paciente eran macrotextrizados. Esta proporción superaba en gran medida la esperada, ya que estos solamente suponían el 45% de las ventas totales de implantes mamarios; por lo que en caso de que el riesgo fuese similar en los diferentes tipos de texturización, la proporción de casos con prótesis macrotextrizadas debería ser inferior.

La siguiente incógnita, y probablemente la más difícil de dilucidar con respecto a este tipo de linfoma, es acerca del mecanismo etiopatogénico que desarrolla esta neoplasia. Una de las posibles causas que podrían explicar el porqué del desarrollo de estos linfomas, es la estudiada por Bizjak y sus colaboradores en 2015 ⁽⁸⁹⁾. Los investigadores especulan que la inflamación crónica podría jugar un papel fundamental en la formación del BIA-ALCL, como es el caso de otros linfomas, como el tipo MALT y su relación con la gastritis crónica generada por la infección por *Helicobacter pylori*. En esta misma línea de investigación se encuentran Deva y sus colaboradores ⁽⁷⁶⁾. En sus investigaciones identificaron que estos tumores ocurren en un microambiente inflamatorio, con un infiltrado significativo de linfocitos y de células plasmáticas, así como un fenotipo Th1 y Th17 en estadios más avanzados de la enfermedad. Son muchas las posibles causas de esta inflamación, de entre las que se destacan la fricción mecánica generada por la propia prótesis, partículas de silicona liberadas y bacterias. De entre las posibles causas, esta última sobre las bacterias, ha centrado la atención de diferentes estudios que trataban de investigar la causa del BIA-ALCL. La teoría establece que la colonización bacteriana, procedente del biofilm, cuyo desarrollo se ve favorecido por la texturización de las prótesis, produce un ambiente infeccioso que induce a la inflamación crónica y que activa una serie de mecanismos que, en última instancia, acaban desarrollando el linfoma. Siguiendo con la teoría, los antígenos bacterianos, fundamentalmente procedentes de bacterias gramnegativas, activarían la inmunidad innata e inducirían la proliferación de linfocitos T. No obstante, los

autores también concluyen que sus estudios no son definitivos y que es necesario continuar investigando esta prometedora línea patogénica.

Otros autores han estudiado también el biofilm bacteriano en el desarrollo del BIA-ALCL, siendo Hu y su equipo ⁽⁸⁸⁾ los que más han investigado acerca del tema. En primer lugar, en 2015, trataron de analizar la relación entre la inflamación crónica causada por el biofilm y el desarrollo de BIA-ALCL, tanto en humanos como en cerdos. En esta especie animal se insertaban diferentes tipos de prótesis y en los humanos se recogieron 57 cápsulas de pacientes portadoras de implantes mamarios. El primer resultado que obtuvieron es que existía una relación estadísticamente significativa ($p=0,04$) entre el número de bacterias y el desarrollo de contractura capsular y, por lo tanto, con complicaciones derivadas de la presencia de las prótesis. Otro de los resultados obtenidos en el estudio, fue que el número de linfocitos encontrados era mayor en los implantes texturizados que en los implantes de tipo liso ($p<0,001$), siendo que destacaba la predominancia de los linfocitos T. También se encontró un mayor número de bacterias en los implantes de PU® con una significación de $p<0,05$ (Figura 20). Finalmente, los investigadores también hallaron la existencia de una correlación lineal entre el número de bacterias presentes en el área periprotésica y el de linfocitos B y T.

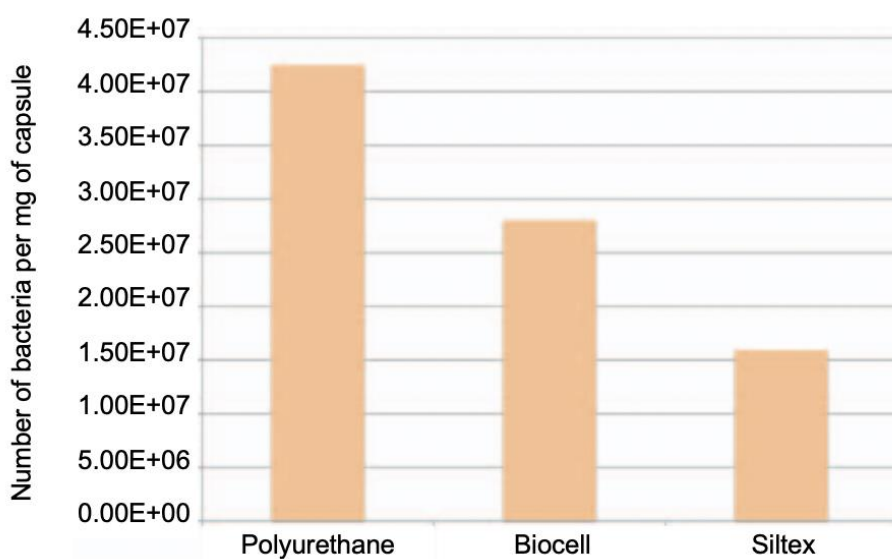


Figura 20: Número de bacterias según la texturización de las prótesis. Se observa como el recuento bacteriano por mg. de cápsula analizada aumenta a mayor texturización de las prótesis (PU®>Biocell®>Siltex®). Extraído de Hu H, et al. ⁽⁸⁸⁾

Una vez habían obtenido los resultados del anterior estudio, el equipo liderado por Hu ⁽⁶⁰⁾ pasó a estudiar el biofilm bacteriano de 26 casos de BIA-ALCL, comparándolo con el biofilm de otros 62 pacientes con cápsulas libres de tumor. En ambos grupos no se hallaron diferencias en cuanto al número total de bacterias encontradas, siendo que en ambos fue elevado. No obstante, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cuáles eran las especies que formaban esta microbiota (*Figura 21*). En el grupo de pacientes con BIA-ALCL se halló una mayor proporción de *Ralstonia spp*, mientras que en el grupo de mujeres libre de tumor existía una mayor proporción de *Staphylococcus spp*. Por lo tanto, los resultados obtenidos en ambos estudios del equipo de Hu, apoyan la teoría de que el biofilm bacteriano podría ser una potencial causa de este tipo de tumores por medio de una inflamación crónica, aunque siempre influenciada por variables que todavía están por definir. Además, también importarían las especies bacterianas que forman este biofilm, habiéndose identificado algunas poblaciones asociadas a una mayor incidencia de BIA-ALCL.

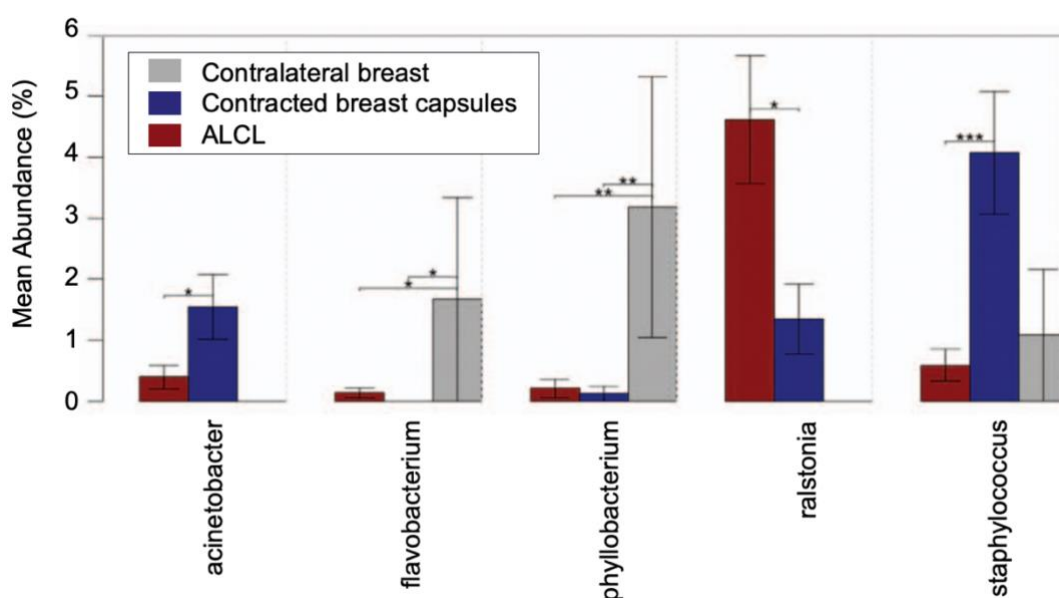


Figura 21: Predominancia de especies bacterianas encontradas en el BIA-ALCL. Se observa como *Ralstonia spp* es la especie más abundante en las pacientes con BIA-ALCL. Significación de * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$. También se representan las especies predominantes en la mama contralateral y en la contractura capsular. Extraído de Hu H, et al. ⁽⁶⁰⁾

El siguiente aspecto que trata de abordar este estudio, es cómo identificar más fácilmente a las pacientes que puedan estar padeciendo este linfoma, mediante el estudio de la forma más frecuente de presentación del mismo. En primer lugar, podemos encontrar un patrón bastante estable, tanto en la edad de las pacientes, como en el intervalo desde la colocación de la prótesis hasta la aparición de la enfermedad. En el estudio de Doren y sus colaboradores ⁽⁸⁵⁾, la edad media al momento del diagnóstico fue de 52,3 años (+/- 12,3) y un intervalo de 10,7 años (+/- 4,6). Resultados similares obtuvieron Loch-Wilkinson ⁽⁸⁴⁾ con una media de edad de 47,1 años y un intervalo de 7,46 años, Torres Pérez ⁽³⁾ con una media de 51,89 años y un intervalo de 10,2 (este con un rango más amplio entre 2 y 40 años) y Miranda ⁽⁹⁰⁾ con una media de 52 años (rango de edades entre 28 y 87 años) y un intervalo de 9 años (rango entre 1 y 32 años). En el estudio de Johnson ⁽⁸⁶⁾ únicamente se calculó el intervalo medio entre la intervención y el diagnóstico de la enfermedad que fue de 10 años (rango de 3 a 16 años), lo mismo que pasó en el estudio de Cordeiro ⁽⁷⁵⁾ en el que el intervalo calculado fue de 11,5 años y en el de McCarthy ⁽⁸⁰⁾ con un intervalo de 11 años (rango de 2 a 44 años). En la investigación realizada por Loch-Wilkinson en 2020 ⁽⁷³⁾, quizá la más exhaustiva acerca de este tema y también de las más recientes, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 48,2 años (rango entre 22,4 y 78,5 años) y el intervalo fue de 6,8 años. Con esta información, podemos aproximar una serie de características epidemiológicas en estos pacientes, como una edad media de presentación en torno a los 50 años y un intervalo de alrededor de 10 años desde la colocación de la prótesis mamaria hasta la aparición de la enfermedad.

Por otro lado, los signos y síntomas que presentan las pacientes al debut de la enfermedad también podría ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano de esta enfermedad. En el estudio realizado por Torres Pérez y sus colaboradores ⁽³⁾, de entre los síntomas de presentación, el más frecuente fue el aumento del tamaño de la mama, como consecuencia de un seroma tardío, que apareció en el 83,61% de todos los casos estudiados. En el 15,27% se presentó en forma de masa o nódulo mamario y en el 10,66% de masa o adenopatía axilar. Resultados similares fueron obtenidos por Miranda en 2014 ⁽⁹⁰⁾ cuando investigaba la historia

natural de la enfermedad, ya que la forma más frecuente de presentación también fue el aumento del tamaño de la mama; y por Umaña ⁽⁷⁸⁾ en 2019 donde en 3 de sus 4 pacientes la presentación clínica fue como un seroma tardío y en el caso restante en forma de linfadenopatía. McCarthy ⁽⁸⁰⁾ también obtuvo resultados similares, ya que en su cohorte la sintomatología más frecuente fue la aparición de seroma en el 86% de las pacientes. Además, añadió que, al momento del diagnóstico, el 96% de las pacientes presentaban sintomatología local y el 9% sistémica.

Para acabar con lo que respecta al arquetipo de la paciente, otros autores han investigado si el hecho de que la cirugía se realice con fines puramente estéticos o como parte de una intervención de reconstrucción mamaria, guarda algún tipo de relación con el desarrollo de BIA-ALCL. Loch-Wilkinson y sus colaboradores ⁽⁷³⁾ apreciaron durante la recogida de datos que en el 70% de los casos de BIA-ALCL la indicación era estética, no obstante, estos resultados se podrían justificar en que la intervención por motivo estético es más frecuente que la reconstructiva. Doren ⁽⁸⁵⁾ también investigó acerca del tema en sus 100 casos del linfoma. Sus resultados fueron que 49 de los casos se habían realizado por motivos estéticos, 43 como parte de una reconstrucción mamaria y en los 7 restantes se desconocía el motivo. Finalmente, Umaña ⁽⁷⁸⁾ también valoró esta relación y observó que en su cohorte las indicaciones se dividían de forma equitativa.

Continuando con otro punto que genera controversia debido al escaso número de pacientes y a la poca experiencia que tienen los facultativos en esta patología, tenemos las diferentes modalidades de tratamiento que se pueden emplear en estas pacientes. Parece ser que la gran mayoría de los autores están de acuerdo en que la base del tratamiento debe ser quirúrgica. Srinivasa ⁽⁵⁸⁾ valoró el tratamiento en 136 de los casos de BIA-ALCL de los que disponía de datos terapéuticos y vio que 125 de ellos (91.9%) se habían beneficiado de una resección quirúrgica, 42 (30.8%) de tratamiento con quimioterapia, 25 (18.4%) habían recibido tratamiento radioterápico y únicamente 9 (6.6%) trasplante de células madre. En

los 4 casos diagnosticados por Umaña Ordoñez ⁽⁷⁸⁾ en Alicante el tratamiento fue quirúrgico y consistió en una capsulectomía bilateral.

Resultados similares fueron obtenidos por el grupo de Miranda ⁽⁹⁰⁾, donde 56 pacientes (93%) se sometieron a una capsulectomía, que en 5 mujeres fue ampliada con una mastectomía y en otras 5 con vaciamiento ganglionar axilar. De los 55 casos en los que se disponía de información terapéutica adicional, el tratamiento adyuvante con quimioterapia fue administrado a 39 de 55 pacientes (71%) y el tratamiento radioterápico local a 31 de 55 (55%). En 26 casos se combinaron estas dos últimas terapias. Estos hallazgos vienen a resaltar que, si bien la capsulectomía es el tratamiento quirúrgico principal, en ocasiones puede necesitar ser ampliado, y también destacan la importancia del tratamiento adyuvante. Queriendo seguir con la importancia del tratamiento quirúrgico, Johnson ⁽⁸⁶⁾ recogió 23 casos de BIA-ALCL y observó que en todos ellos el tratamiento fue mediante una capsulectomía; si bien en los 3 casos que presentaban una masa extracapsular, se beneficiaron de tratamiento sistémico adyuvante mediante quimioterapia de tipo CHOP como primera línea y de Brentuximab Vedotin como segunda línea en un caso que mostró progresión a pesar de la quimioterapia.

Para acabar con la discusión sobre las modalidades de tratamiento para este tumor tenemos el proyecto de Lamaris ⁽⁷⁷⁾. Estos investigadores estudiaron de manera retrospectiva 66 casos de BIA-ALCL. Se trataron los 66 casos de BIA-ALCL con capsulectomía y retirada del implante y 18 de ellos (27%) recibieron reconstrucción mamaria. De entre estas, 7 (39%) recibieron reconstrucción inmediata, y las otras 11 (61%) reconstrucción de manera demorada. De las reconstrucciones que se han mencionado: el 72% de los casos se trataron mediante implantes lisos, el 11% mediante mastopexia, otro 11% mediante colgajos autólogos y el 6% mediante injertos grasos. Con esto, los autores valoraron además que, el hecho de padecer BIA-ALCL, no es una contraindicación para someterse a una intervención de reconstrucción mamaria, ni tampoco para el uso de implantes para llevar a cabo la misma, aunque se puede recurrir a otras opciones. No obstante, sí que parece recomendable, por los datos que se han objetivado cuando

se discutía sobre la influencia de la texturización de las prótesis, que los implantes empleados para la reconstrucción tras un BIA-ALCL sean de superficie lisa.

Finalmente, queríamos analizar los escasos datos que se disponen acerca del pronóstico que presentan las pacientes que padecen esta enfermedad. Por lo general el pronóstico parece ser bueno, no obstante, sí que se han reportado fallecimientos a causa de esta enfermedad. Por ejemplo, en el caso del estudio de Srinivasa ⁽⁵⁸⁾, de un total de 363 casos estudiados, se registraron un total de 5 fallecimientos. El equipo de Ossa Gómez ⁽⁷⁴⁾ también quiso valorar la supervivencia de esta enfermedad. En este caso, de un total de 18 pacientes incluidas en el estudio, se produjo una muerte, con lo que la tasa de mortalidad fue del 5,6% y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad a los 30,8 meses fue del 92,3%.

Los datos que aportó Miranda ⁽⁹⁰⁾ fueron similares a los previamente mencionados. En este caso se dividieron las pacientes en dos grupos: aquellas que no tenían masa tumoral y aquellas que sí. En el primer grupo, la supervivencia a los 3 y 5 años fue del 100% mientras que en el segundo fue del 82% y 75% respectivamente; por lo que, en datos globales, la supervivencia a los 3 años fue del 97% y a los 5 años del 92%. Por otro lado, en el estudio de Clemens ⁽⁶³⁾, las tasas globales de supervivencia a los 3 y 5 años fueron del 93% y 89% respectivamente. Aquellos pacientes con enfermedad confinada a la cápsula fibrosa (estadio I) presentaron una mayor supervivencia que aquellos en los que la enfermedad ya había conseguido sobrepasarla ($p=0,03$). Con esta información se prevé que el estadio de la enfermedad sea un factor que modifica la supervivencia y por lo tanto nos puede ayudar a estimarla. Por otro lado, también modifica la supervivencia el tipo de tratamiento que las pacientes reciben, ya que los autores también dividieron a las pacientes en dos grupos en función de la opción terapéutica que recibirían: las que únicamente serían sometidas a capsulectomía y las que además se someterían a la retirada del implante. Los resultados fueron que el primer grupo presentó una mayor tasa de supervivencia global ($p=0,022$) y de intervalo libre de enfermedad ($p=0,014$).

Otros autores también han valorado el pronóstico de esta enfermedad. En la cohorte de 23 casos de Johnson ⁽⁸⁶⁾, ya analizada previamente, tras un seguimiento de 23 meses todas las pacientes se encontraban libres de enfermedad. Resultados similares obtuvo el equipo de Lamaris ⁽⁷⁷⁾, ya que al final del estudio, los 66 casos de pacientes con BIA-ALCL se encontraban en remisión completa. Finalmente, en el estudio de Ferrufino-Schmidt ⁽⁸¹⁾, tras 5 años de seguimiento la tasa de supervivencia global fue del 75% para pacientes con afectación ganglionar y del 97,7% en aquellas en las que no había diseminación linfática (diferencia estadísticamente significativa con $p=0,003$). Por ello la afectación ganglionar también podría ser considerada como un factor de mal pronóstico. También valoraron que podría emplearse el hecho de si el tumor queda o no confinado en la cápsula como factor predictor de afectación ganglionar ya que de las 49 pacientes en las que el tumor estaba confinado, 6 tenían afectación ganglionar (12,2%); en comparación con los 21 casos en los que el tumor sobrepasaba la cápsula, de los que 8 presentaban dicha diseminación (38%).

Para concluir la discusión, destacar que los datos expuestos en las diferentes publicaciones, así como la información discutida previamente, deben ser tomados con cautela. La incidencia exacta del BIA-ALCL es aún desconocida por varias razones. Primero, por la falta de registro internacional de los casos diagnosticados, es decir, muchos de los incidentes podrían no haberse comunicado, o el mismo caso haber sido registrado en varias ocasiones por diferentes especialistas. Segundo, porque aunque existe una estimación de personas portadoras de implantes a nivel mundial, no se dispone de datos exactos. Por último, por el desconocimiento de esta patología por parte de los sanitarios, lo que conlleva un infradiagnóstico de la misma. Toda esta irregularidad y asimetría en la información disponible, resulta en una incidencia muy variable y de ello se extrae la necesidad de regular la notificación de casos, de continuar la investigación de esta patología a largo plazo y de incidir de cara a los profesionales sanitarios en la necesidad de remitir las cápsulas para su estudio anatomopatológico, tras su extracción por cualquier complicación derivada de los implantes, pues bajo esta puede subyacer un BIA-ALCL. Siendo por tanto este hecho, la principal limitación de esta revisión.

6. CONCLUSIONES

- Los implantes mamarios parecen, efectivamente, incrementar el riesgo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Esta asociación debe tomarse con cautela debido a la variabilidad de la incidencia comunicada, que oscila entre 1 de cada 3.000 a 1 de cada 30.000 implantes.
- El tipo de superficie de los implantes influye en el riesgo de desarrollarlo, siendo mayor en las macrotextrizadas, seguido de las microtexturizadas y apareciendo de forma anecdótica en las lisas. Por otra parte, no parecen existir diferentes riesgos en lo que respecta al contenido de las prótesis.
- El biofilm bacteriano, como consecuencia de la inflamación crónica generada alrededor de la cápsula protésica, apunta ser uno de los principales mecanismos fisiopatológicos.
- Aparece en mujeres de aproximadamente 50 años y con un intervalo medio entre la colocación de las prótesis y el desarrollo del linfoma de 10 años. La presentación clínica más habitual es en forma de seroma tardío y en menor medida como nódulo mamario o adenopatía.
- Las guías terapéuticas actuales parecen ser adecuadas, siendo la herramienta principal el tratamiento quirúrgico con capsulectomía total y retirada de la prótesis, asociadas o no a tratamiento adyuvante según el estadio; presentando la enfermedad un pronóstico muy favorable.
- La falta de criterios para la notificación de los casos diagnosticados y con ello una incidencia real desconocida, hacen que la información publicada deba asumirse con prudencia y que se requiera una investigación a largo plazo así como un protocolo estandarizado para reportar los casos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Ramos D, Simón-Monterde L, Suelves-Piqueres C, R QM, Laguna-Sastre M. Linfoma Anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Importancia para el cirujano. *Cir Cir.* 2018; 86(5): p. 459-464.
2. American Society of Plastic Surgeons. [Online].; 2020. Available from: <https://www.plasticsurgery.org>.
3. Torres A, Gijón M, Kenig N, Montón J, Gómez GJ, Vaquero M. Linfoma anaplásico de células grandes e implantes mamarios: revisión sistemática de las casuísticas publicadas. *Cir plast iberolatinoam.* 2020 Marzo; 46(1).
4. Wickman M. Breast reconstruction. Past achievements, current status and future goals. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1994 Junio; 29(2): p. 81-100.
5. Goldwyn RM. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1978 Mayo; 61(5): p. 673-681.
6. Silva O, Zurrída S. *Breast Cancer: A practical Guide* New York: Elsevier Science; 2002.
7. Uroskie T, Colen L. History of breast reconstruction. *Semin Plastic Surg.* 2004 Mayo; 18(2): p. 65-69.
8. Teimourian B, Adham M. Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast mound reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1983 Diciembre; 72(6): p. 905-910.
9. Tanzini I. Spora il mio nuova processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital.* 1906; 22: p. 757.

10. Maxwell G. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 1980 Mayo; 65(5): p. 686-692.
11. Bartlett W. An snatomic substitute for the female breast. *Ann Surg*. 1917 Agosto; 66(2): p. 208-211.
12. Beekmann WH, Hage JJ, Jorna LB, Mulder JW. Augmentation mammoplasty: the story before the silicone bag prosthesis. *Ann Plast Surg*. 1999 Octubre; 43(4): p. 446-451.
13. Longacre JJ, Destefano GA, Holmstrand K. Breast reconstruction with local derma and fat pedicle flaps. *Plast Reconstr Surg Transplantation Bull*. 1959 Diciembre; 24: p. 563-576.
14. Holdsworth WG. A method of reconstructing the breast. *Br J Plast Surg*. 1956 Julio; 9(2): p. 161-162.
15. Pontes R. Single stage reconstruction of the missing breast. *Br J Plast Surg*. 1973 Octubre; 26(4): p. 377-380.
16. Gilles H, Millard JR. *The principles and art of plastic surgery* Boston: Little, Brown and Company; 1957.
17. Cronin TD, Gerow F. Augmentation mammoplasty: a new natural feel prosthesis. *Surg Clin North Am*. 1971; 51(2): p. 441-452.
18. Gliecenstein J. Historie de l'augmentation mammaire. *Ann Chir Plast Esthet*. 2005; 50(5): p. 337-349.
19. Spear SL, Mardini S. Alternative filler materials and new implant designs. What's available and what's on the horizon? *Clin Plast Surg*. 2001; 28(3): p. 435-443.

20. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med.* 2000 Marzo; 342(11): p. 781-790.
21. Freeman BS. Mastectomía subcutanea y sustitución de la mama. Cirugía plastica y reconstrucción de la mama. Barcelona: Salvat; 1981.
22. Snyderman RK, Guthrie RH. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1971 Junio; 47(6): p. 565-567.
23. Jarrett RJ, Cutler RG, Teak DF. Subcutaneous mastectomy in small, large, or ptotic breasts with immediate submuscular placement of implants. *Plast Reconstr Surg.* 1978 Noviembre; 62(5): p. 702-705.
24. Gruber RP, Kahn RA, Lash H, Maser MR, Apfelberg DB, Laub DR. Breast reconstruction following mastectomy: a comparison of submuscular and subcutaneous techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1981 Marzo; 67(3): p. 312-317.
25. Escudero FJ. Evolución histórica de la reconstrucción mamaria. *Anales Sis San Navarra.* 2005; 28(2): p. 7-18.
26. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Febrero; 69(2): p. 195-208.
27. Escudero FJ, Oroz J, Pelay MJ. Reconstrucción de la mama tras mastectomía. *Anales Sis San Navarra.* 1997 Noviembre; 20(3): p. 325-336.
28. Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. *Plast Reconstr Surg.* 1984 Abril; 73(4): p. 678-683.
29. Salgarello M, Seccia A, Eugenio F. Immediate breast reconstruction with anatomical permanent expandable implants after skin-sparing mastectomy:

- aesthetic and technical refinements. *Ann Plast Surg.* 2004 Abril; 52(4): p. 358-364.
30. Spear SL, Pelletiere CV. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Junio; 113(7): p. 2098-2103.
31. Cirugías de la mama. [Online]. Available from: <https://www.cirugiasdelamama.com>.
32. Motiva Implants. [Online]. Available from: <http://motivaes.motiva.health/productos/>.
33. Escudero FJ, Guarch R, Lozano JA. Reacción tisular a las prótesis mamarias. Contractura capsular periprotésica. *Anales Sis San Navarra.* 2005; 28(2): p. 41-53.
34. Mempin MHH, Chowdhury D, Deva A, Vickery K. The A, B and C's of Silicone Breast Implants: Anaplastic Large Cell Lymphoma, Biofilm and Capsular Contracture. *Materials (Basel).* 2018 Noviembre; 11(12): p. 2393.
35. Carter D. Tissue reaction to breast implants. *Am J Clin Pathol.* 1994 Noviembre; 102(5): p. 565-566.
36. Smahel J, Hurwitz PJ, Hurwitz N. Soft tissue response to textured silicone implants in an animal experiment. *Plast Reconstr Surg.* 1993 Septiembre; 92(3): p. 474-479.
37. Lossing C, Hansson HA. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993 Junio; 91(7): p. 1277-1286.

38. Escudero F, Guarch R, Moreno C, Zornoza G. Reacción de los tejidos a la implantación subcutánea y submuscular de implantes mamarios de silicona con superficie lisa y con superficie texturada. *Anales Sis San Navarra*. 1999 Enero; 22(3): p. 41-48.
39. Maxwell GP, Hammond DC. Breast implants: smooth vs. textured. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 9: p. 209-220.
40. Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg*. 1992 Abril; 28(4): p. 354-362.
41. Morantinos P, Alvarez A, Martinez A, Quetglas J. Estudio histológico de la cápsula periprotésica frente a implante de silicona modelo Biocell, en un caso de reconstrucción mamaria. *Cir Plast Iberolatinoam*. 1996; 22: p. 143-148.
42. Picha GJ, Goldstein JA, Stohr E. Natural-Y Mème polyurethane versus smooth silicone: analysis of the soft-tissue interaction from 3 days to 1 year in the rat animal model. *Plast Reconstr Surg*. 1990 Junio; 85(6): p. 903-916.
43. Parvaiz A, Hall J, Rahman E, Isgar B. A prospective experience of breast implants at a district general hospital: time for a change in perspective? *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(5): p. 645.
44. Baek WY, Lew DH, Lee DW. A retrospective analysis of ruptured breast implants. *Arch Plast Surg*. 2014 Noviembre; 41(6): p. 734-739.
45. Zambacos GJ, Molnar C, Mandrekas AD. Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Abril; 37(2): p. 278-289.

46. Dragu A, Theegartern D, Bach AD, Polikandriotis E, Arkudas A, Kneser U, et al. Intrapulmonary and cutaneous siliconomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J.* 2009 Septiembre-Octubre; 15(5): p. 496-499.
47. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Marzo; 117(3): p. 757-767.
48. Harvey KL, Clark SE. A guide to breast implants for the non-breast specialist. *Womens health (Lond).* 2016 Noviembre; 12(6): p. 533-537.
49. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol.* 2018 Septiembre; 32(2019): p. 166-188.
50. Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis.* 2005 Febrero; 5(2): p. 94-106.
51. Cruz NI, Korchin L. Breastfeeding after augmentation mammoplasty with saline implants. *Ann Plast Surg.* 2010 Mayo; 64(5): p. 530-533.
52. Schiff M, Algert CS, Ampt A, Sywak MS, Roberts CL. The impact of cosmetic breast implants on breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. *In Breastfeeding J.* 2014 Octubre; 9: p. 17.
53. Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vazquez C, Cabañas J, Martinez Regueira F, et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso (I): epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico. *Rev Senol Patol Mamar.* 2019; 32(2): p. 61-66.
54. Keech JA, Creech J. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Agosto; 100(2): p. 554-555.

55. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris LN, Stein H, Siebert , et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 Mayo; 127(20): p. 2375-2390.
56. Asociación Española de Cirugía Estética Plástica. AECEP. [Online].; 2020. Available from: <https://aecep.es/wp-content/uploads/2021/02/Linfoma-asociado-a-implantes-Comunicado-AECEP.pdf>.
57. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House Lightner SR, Andersen JS, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Mayo; 135(3): p. 695-705.
58. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R, et al. Global adverse event reports of breast implant associated ALCL: an international review of 40 government authority databases. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139: p. 1029-1031.
59. Vase MO, Friis S, Bautz A, Bendix K, Sorensen HK, D'Amore F. Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a danish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Noviembre; 22(11): p. 2126-2129.
60. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Junio; 137(6): p. 1659-1669.
61. Louis W, Wessels F, Vickery K, Deva AK. 6 Biofilms and Breast Implants: How Science Guides Us to Do the Best for Our Patients. In *Breast Augmentation Video Atlas*.: Thieme; 2019.

62. Meza ME, Caballero C, Chaux A. Periprosthetic breast capsules and immunophenotypes of inflammatory cells. *Eur J Plast Surg.* 2012 Septiembre; 35(9): p. 647-651.
63. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant–Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016 Enero; 34(2): p. 160-168.
64. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk Factor Analysis for Capsular Contracture, Malposition, and Late Seroma in Subjects Receiving Natrelle 410 Form-Stable Silicone Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Enero; 139(1): p. 1-9.
65. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg.* 2017 Abril; 6(2): p. 169-184.
66. Farace F, Bulla A, Marongiu F, Campus GV, Tanda F, Lissia A, et al. Anaplastic large cell lymphoma of the breast arising around mammary implant capsule: an Italian report. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Junio; 37(3): p. 567-571.
67. Dashevsky BZ, Gallagher K, Grabenstetter A, Cordeiro PG, Dogan A, Morris E, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Clinical and imaging findings at a large US cancer center. *Breast J.* 2019 Enero; 25(1): p. 69-74.
68. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Agosto; 147(1): p. 1-14.

69. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Junio; 138(6): p. 842-846.
70. Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vazquez C, Cabañas J, Martinez Regueira F, et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso parte II: estadificación, tratamiento, pronóstico y seguimiento. *Rev Senol Patol Mamar.* 2019 Junio; 32(2): p. 67-74.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Protocolo Clínico para la detección del Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) asociado a implantes de mama. [Online].; 2019. Available from: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/Protocolo_Clinico_ALCL_implantes_mamarios.pdf?x95087.
72. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. [Online]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
73. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Magnusson MR, Cooter R, Shaw K, French J, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia: A Longitudinal Study of Implant and Other Related Risk Factors. *Aesthetic Surg J.* 2020 Julio; 40(8): p. 838-846.
74. Ossa Gomez CA, Robledo Abad JF, Duque A, Huertas R, Fidalgo A, Rivas Taffur G, et al. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Colombia: Report of a Multidisciplinary National Registry. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Agosto; 18(8): p. 3013.
75. Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, Hu Q, Ganesan N, Galasso N, et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Mayo; 73(5): p. 841-846.



76. Deva AK, Turner SD, Kadin ME, Magnusson M, Prince HM, Miranda RN. Etiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): Current Directions in Research. *Cancers (Basel)*. 2020 Diciembre; 12(12): p. 3861.
77. Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, Miranda RN, Hunt KK, Connell K, et al. Breast Reconstruction Following Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Marzo; 143(3): p. 51-58.
78. Umaña M, Recalde CA, Rubio R, Solesio F, Peiro G, Lorda E. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Cuatro casos diagnosticados en la provincia de Alicante, España. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2019 Julio-Septiembre; 45(3): p. 225-234.
79. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Marzo; 143(3): p. 30-40.
80. McCarthy CM, Loyo-Berrios M, Qureshi A, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, et al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Marzo; 143(3): p. 65-73.
81. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2018 Marzo; 42(3): p. 293-305.
82. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek L, de Boer JP, Hijmering NJ. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol*. 2018 Marzo; 4(3): p. 335-341.

83. de Boer M, van der Sluis W, de Boer JP, Overbeek L, van Leeuwen FE, Rakhorst HA, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma in a Transgender Woman. *Aesthet Surg J*. 2017 Septiembre; 37(8): p. 83-87.
84. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJ, Wessels , L W, Magnusson M, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Octubre; 140(4): p. 645-654.
85. Doren EL, Miranda RN, Clemens MW, Selber J, Garvey PB, Liu J, et al. U.S States Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Septiembre; 4(9): p. 93-94.
86. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Agosto; 43(8): p. 1393-1401.
87. Patzelt M, Zarubova L, Klener P, Barta J, Benkova K, Brandejsova A, et al. Anaplastic Large-Cell Lymphoma Associated with Breast Implants: A Case Report of a Transgender Female. *Aesthet Plast Surg*. 2018 Abril; 42(2): p. 451-455.
88. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. Chronic Biofilm Infection in Breast Implants Is Associated with an Increased T-Cell Lymphocytic Infiltrate. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Febrero; 135(2): p. 319-329.
89. Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015 Diciembre; 65: p. 64-73.

90. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad L, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014 Enero; 10(32): p. 114-120.

8. ANEXOS

Anexo 1

 
Anexo II. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS
VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES* POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS
PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Nombre: Profesión: Cargo: Organismo/Institución/Centro de trabajo: Dirección: Número de teléfono: Número de fax: e-mail: Firma: Fecha:/...../.....
DATOS DEL PRODUCTO: Tipo de producto/descripción (ej.: marcapasos): Nombre comercial: Modelo ó número de catálogo: Número de serie o número de lote: Fabricante: Importador/Distribuidor: Localización del producto: Centro Sanitario <input type="checkbox"/> Fabricante/distribuidor* <input type="checkbox"/> ¿Ha informado de este incidente al fabricante y/o distribuidor?: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Ha informado de este incidente al responsable de vigilancia de su Centro?: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<hr/> <small>PROTOCOLO CLÍNICO PARA LA DETECCIÓN DE LACG ASOCIADO A IMPLANTES DE MAMA - AEMPS. 6 de febrero de 2019 9 de 13</small>



DATOS DEL INCIDENTE:

Fecha del incidente:
Descripción del incidente:

Consecuencias para el paciente:

Muerte Amenaza para la vida Ingreso hospitalario
Prolongación hospitalización Incapacidad importante
Necesidad de intervención para evitar lesiones o incapacidad permanente
Sin consecuencias
Otros (indicar)

OTROS COMENTARIOS:

Anexo 2



**FORMULARIO INFORMACIÓN ADICIONAL
CASO BIA-ALCL**

REFERENCIA de la AEMPS del Incidente Notificado:	
Identificación del paciente (DNI o pasaporte):	
Fecha de nacimiento(día/mes/año) :	Sexo al nacimiento: Mujer <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/>
Nombre y apellidos del cirujano :	
Nombre del Hospital/Clinica:	
Dirección del Hospital/Clinica:	
Fecha confirmación caso LACG (día / mes / año) :	
ANTECEDENTES	
Familiares	
Antecedentes familiares de primer grado (padres y hermanos) de cáncer o trastornos linfoproliferativos. Indicar:	
Parentesco:	Sexo: Tipo de tumor:
Personales	
Antecedente de cáncer de mama:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>
Antecedente de trastornos linfoproliferativos:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Antecedentes personales de otro tipo de cáncer:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Antecedente de patología mamaria benigna:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Antecedente de enfermedad inmunológica:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Información de los implantes que porta la paciente.	
Cirujano que efectuó la implantación: El mismo que efectúa el explante <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Nombre del Hospital/Clinica donde se realizó la implantación:	
Fecha de la implantación (si se conoce) (día / mes / año) :	
Implantación bilateral: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si unilateral: derecha <input type="checkbox"/> izquierda <input type="checkbox"/>	
Empresa fabricante:	
Nº Lote (si se conoce): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Nº Serie (si se conoce): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Volumen (cc): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Via de implantación: Inframamaria <input type="checkbox"/> Periareolar <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Cicatriz mastectomía <input type="checkbox"/> Otra.....	
Posición: Submamaria <input type="checkbox"/> Subpectoral <input type="checkbox"/> Subcutánea (incluye bajo colgajos) <input type="checkbox"/>	
Cubierta: Lisa <input type="checkbox"/> Texturada <input type="checkbox"/> Otra.....	
Relleno: Suero salino <input type="checkbox"/> Gel de silicona <input type="checkbox"/> Gel cohesivo <input type="checkbox"/> Otro.....	
Forma: Redonda <input type="checkbox"/> Anatómica <input type="checkbox"/>	
En caso de haber portado otros implantes anteriormente:	
Empresa fabricante:	
Causa de Implantación:.....	Fecha:
Causa de Explantación:	Fecha:
Otra información:	



Indicación de la implantación:		
Aumento estético	<input type="checkbox"/>	
Reconstrucción tras enfermedad benigna	<input type="checkbox"/>	
Reconstrucción tras enfermedad maligna	<input type="checkbox"/>	
Malformación congénita	<input type="checkbox"/>	
Otra (especificar):		
Clínica de presentación		
	Implante derecho	Implante izquierdo
Seroma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulceración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contractura capsular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trastorno cutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adenopatías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metástasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (especificar):		
Fecha de comienzo de los síntomas (si los hubiese) que dieron lugar a la explantación:		
Pruebas diagnósticas		
ECO	<input type="checkbox"/>	
Punción líquido	<input type="checkbox"/>	
RMN	<input type="checkbox"/>	
PET/TAC	<input type="checkbox"/>	
Punción médula ósea	<input type="checkbox"/>	
Estudio hematológico	<input type="checkbox"/>	
Biopsias (especificar tipo y resultado)	<input type="checkbox"/>	
Otros hallazgos (especificar):	<input type="checkbox"/>	
Maniobras terapéuticas (especificar resultado)		
Explantación unilateral <input type="checkbox"/> / bilateral <input type="checkbox"/>		
Capsulectomía mama afecta completa <input type="checkbox"/> / incompleta <input type="checkbox"/>		
Capsulectomía mama sana completa <input type="checkbox"/> / incompleta <input type="checkbox"/>		
Extirpación masas/ lesiones extracapsulares	<input type="checkbox"/>	
Extirpación adenopatías	<input type="checkbox"/>	
Extirpación de otras lesiones	<input type="checkbox"/>	
Recambio a otros implantes	<input type="checkbox"/>	
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	
Otras	<input type="checkbox"/>	



Evolución del paciente (especificar)
Fallecimiento <input type="checkbox"/>
Remisión tras tratamiento <input type="checkbox"/>
En tratamiento <input type="checkbox"/>
Enfermedad limitada capsular <input type="checkbox"/>
Otros (especificar) <input type="checkbox"/>
Reimplante de prótesis: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Comentarios adicionales

La tramitación de los datos recopilados de los formularios del Anexo II se hará de acuerdo con lo establecido en el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Anexo 3

ECOG

0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad y sin restricción.
1	Restringido en actividades físicas extenuantes, paciente ambulatorio y realiza tareas cotidianas y trabajos ligeros de manera normal.
2	Paciente ambulatorio y capaz de ejecutar actividades de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula >50% de las horas que está despierto.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado >50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado a cama o silla.
5	Fallecido.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLÓGÍA**

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES: ASOCIACIÓN CON LOS IMPLANTES MAMARIOS.

Ana Puig Chilet, Dr. Carlos A. Fuster Diana

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas, se ha objetivado en pacientes portadoras de implantes mamarios una preocupante asociación entre estos y una serie de casos de linfoma: el **Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios (BIA-ALCL)**.⁽¹⁾ Aunque su incidencia es incierta debido a la falta de notificación de casos⁽²⁾, el número de diagnósticos está aumentando de forma exponencial, por lo que resulta fundamental consolidar los conocimientos disponibles actualmente.⁽³⁾

El BIA-ALCL es un linfoma no Hodgkin, que se desarrolla alrededor de la cápsula periprotésica y el fluido que rodea al implante mamario.⁽⁴⁾ Aunque se desconoce con exactitud su etiopatogenia, se han descrito posibles factores que podrían contribuir al desarrollo del mismo: **el uso de implantes mamarios de superficie texturizada (Figura 1), el biofilm bacteriano (colonia bacteriana adherida a la superficie protésica),⁽⁵⁾ la predisposición genética y el tiempo desde la colocación de la prótesis.**⁽²⁾ (Figura 2)

La presentación clínica de la enfermedad, así como las pruebas diagnósticas pertinentes y herramientas terapéuticas empleadas en el manejo del BIA-ALCL, quedan esquematizadas en la Figura 3.

TIPO DE SUPERFICIE	1	1	2	3	4
Texturización	Mínima	Mínima	Baja	Intermedia	Alta
Ejemplos	Smooth®	Velvet®	Siltex®, Nagor®	Biocell®	Poliuretano Silimed®
Imagen microscopio electrónico					

Figura 1: Clasificación de los tipos de superficie en implantes mamarios. Tipo 1: lisas. Tipo 2: microtexturizadas. Tipos 3 y 4: macrotexturizadas.⁽⁶⁾

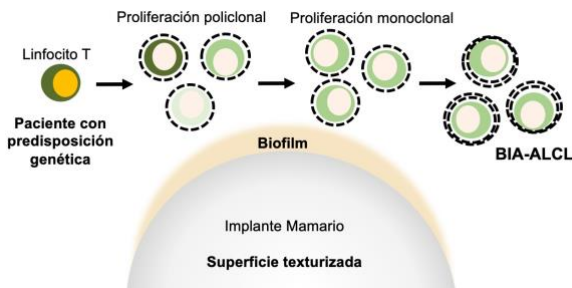


Figura 2: Etiopatogenia sugerida del BIA-ALCL donde intervienen la texturización de las prótesis, el biofilm bacteriano y la predisposición genética.⁽⁶⁾

OBJETIVOS

Esclarecer si el riesgo de BIA-ALCL está incrementado en pacientes portadoras de implantes mamarios.

Secundariamente:

1. Analizar el papel de la texturización y el contenido de las prótesis como posibles factores etiopatogénicos.
2. Evaluar el papel del biofilm bacteriano como potencial mecanismo fisiopatológico.
3. Estudiar el modelo de presentación clínica más frecuente, la adecuación de los procedimientos terapéuticos empleados actualmente y el pronóstico que presentan las pacientes afectas de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

- Los implantes mamarios parecen, efectivamente, incrementar el riesgo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Esta asociación debe tomarse con cautela debido a la variabilidad de la incidencia comunicada, que oscila entre 1 de cada 3.000 a 1 de cada 30.000 implantes.
- El tipo de superficie de los implantes influye en el riesgo de desarrollarlo, siendo mayor en las macrotexturizadas, seguido de las microtexturizadas y apareciendo de forma anecdótica en las lisas. Por otra parte, no parecen existir diferentes riesgos en lo que respecta al contenido de las prótesis.
- El biofilm bacteriano, consecuencia de la inflamación crónica generada alrededor de la cápsula protésica, apunta ser uno de los principales mecanismos fisiopatológicos.

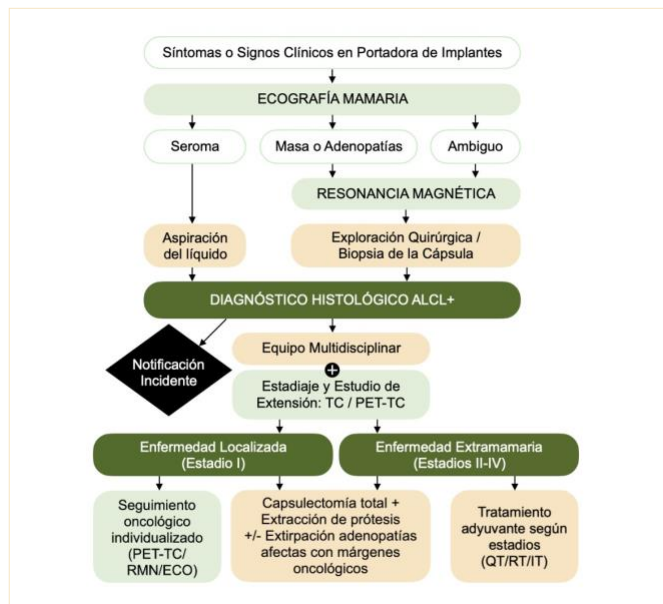


Figura 3: Algoritmo de actuación diagnóstico-terapéutico ante la sospecha de BIA-ALCL. La presentación clínica más habitual es en forma de seroma tardío. La primera prueba de imagen a realizar es la ecografía, seguida del estudio histológico para el diagnóstico de confirmación. El tratamiento será con capsulectomía total y extracción de la prótesis, valorando tratamiento adyuvante según el estadio.^{(4) (7)}

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, MEDS, SciELO y ScienceDirect de los artículos publicados entre 2014 y 2021.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 555 artículos candidatos y tras el proceso de selección, fueron 24 los que integraron la revisión y se analizaron en profundidad.

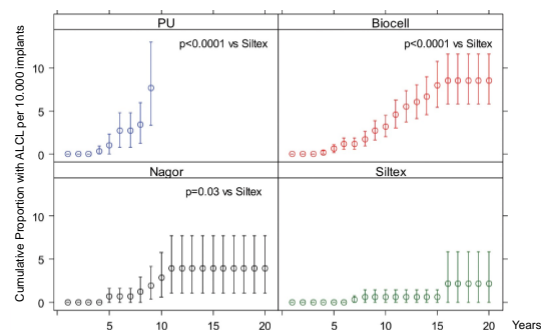


Figura 4: Proporción acumulada de BIA-ALCL por 10.000 implantes durante 20 años en las prótesis texturizadas. La proporción es mayor en las macrotexturizadas PU® y Biocell®, incrementando sobre todo a partir de los 10 años; menor en Nagor® y muy baja en Siltex®.⁽⁸⁾

- Aparece en mujeres de aproximadamente 50 años y con un intervalo medio entre la colocación de las prótesis y el desarrollo del linfoma de 10 años. La presentación clínica más habitual es en forma de seroma tardío, y en menor medida como nódulo mamario o adenopatía.
- Las guías terapéuticas actuales parecen ser adecuadas, siendo la herramienta principal el tratamiento quirúrgico con capsulectomía total y retirada de la prótesis, asociadas o no a tratamiento adyuvante según el estadio; presentando la enfermedad un pronóstico favorable.
- La falta de criterios para la notificación de los casos diagnosticados, y con ello una incidencia real desconocida, hacen que la información publicada deba asumirse con prudencia y que se requiera una investigación a largo plazo, así como un protocolo estandarizado para reportar los casos.



