



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**MANEJO MÉDICO DE LA CONTRACTURA CAPSULAR EN
MAMOPLASTIA DE AUMENTO, UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

David Octavio Montoya González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de Cirugía plástica
Bogotá, Colombia
2021

MANEJO MÉDICO DE LA CONTRACTURA CAPSULAR EN MAMOPLASTIA DE AUMENTO, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

David Octavio Montoya González

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Cirugía Plástica

Director:

Doctor, Oswaldo Gómez Díaz

Codirector:

Doctor, Herley Aguirre Serrano

Línea de investigación:

Especialidad en Cirugía Plástica

Grupo de investigación:

PLASTICUN

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Especialidad en Cirugía Plástica

Bogotá, Colombia

2021

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

David Montoya González

Nombre

Fecha 29/04/2021

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al grupo docente de Cirugía Plástica de la Universidad Nacional de Colombia, al Dr. Herley Aguirre Serrano como revisor independiente y al Dr. Andrés Acevedo Melo como asesor epidemiológico del proyecto.

RESUMEN

El objetivo principal de la presente revisión sistemática fue determinar la eficacia y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento médico de la contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento cosmética.

Se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones en las bases de datos: PUBMED/MEDLINE, EMBASE y LILACS por parte de dos revisores independientes, cada autor seleccionó las referencias que correspondían a los criterios de inclusión de la revisión con base en el título y el abstract. En caso de no encontrar información suficiente de cada referencia, se buscó el texto completo, de no estar disponible, se intentó contactar al autor.

Los autores registraron por cada estudio los motivos por los cuales era o no elegible cada referencia, incluyendo duplicación de referencias entre bases de datos. En caso de duda, la selección final se realizó consultando a un tercer evaluador independiente.

Se encontraron siete publicaciones que cumplían con los criterios descritos, todas evaluaron algún tipo de intervención médica no quirúrgica para la CCM, sólo una de ellas con grupo comparador (Capsulectomía). Los desenlaces fueron evaluados en su mayoría a los 12 meses de tratamiento. No se encontró ningún estudio intervencional con diseño aleatorizado controlado.

No fue posible extraer conclusiones fidedignas que impacten en el manejo médico actual de la enfermedad en cuestión en el campo de la cirugía cosmética dada la baja calidad de evidencia y alto riesgo de sesgo de los estudios que soportan el uso de estos tratamientos y el riesgo de reacciones adversas respectivas.

Palabras clave: Contractura capsular, mamoplastia de aumento, tratamiento médico, tratamiento no quirúrgico, pirfenidona, ultrasonido, antagonistas leucotrienos.

ABSTRACT

The main objective of this systematic review was to determine the effectiveness and safety of the different available medical therapies for the treatment of capsular contracture posterior to cosmetic augmentation mammoplasty.

A systematic research was done in the following databases: PUBMED/MEDLINE, EMBASE and LILACS by two independent reviewers, each author selected the references according to the inclusion criteria based on title and abstract if available. In cases where information was not complete, the original manuscript was searched and in case it was not available either, an attempt to contact the respective author was done.

The authors registered the reasons to add or exclude each of the selected references, including those that were duplicated in the different databases. In cases of doubt the article was evaluated by a third independent revisor, who decided if the article met the inclusion criteria. The final decision was taken in consensus by the three authors.

Seven publications fulfilled the required criteria, all of them evaluated nonsurgical treatments for patients diagnosed with capsular contracture, only one study used a comparative group (Capsulectomy). The outcomes were evaluated in the vast majority to twelve months follow up. No interventional, randomized and controlled designed study was found.

It was not possible to make strong conclusions that lead to changes in the current approach of the mentioned illness in the field of cosmetic surgery because of the quality of evidence and high risk of bias behind the studies that support those therapies and their respective adverse effects.

Keywords: Capsular contracture, breast augmentation, medical treatment, nonsurgical treatment, pirfenidone, ultrasound, leukotriene antagonists.

Introducción:

La contractura capsular es la complicación más frecuente posterior a mamoplastia de aumento cosmética, con tasas de incidencia que alcanzan el 30% de la totalidad de estos procedimientos; caracterizada por una respuesta a cuerpo extraño sobresaltada que deriva en la síntesis y depósito excesivos de matriz extracelular periférica a la prótesis mamaria, y cuya corrección quirúrgica suele acompañarse de muy altas tasas de recidiva, lo anterior con significativo impacto emocional tanto en la paciente como en el cirujano tratante. Se han descrito múltiples opciones de tratamiento médico con resultados variables respecto a la resolución/regresión de sintomatología/cambios histopatológicos y su permanencia en el tiempo.

Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios observacionales y experimentales en las bases de datos (PUBMED/MEDLINE, EMBASE, LILACS) que evaluaron la eficacia y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento médico para pacientes con diagnóstico de Contractura Capsular Mamaria hasta octubre de 2020. No se aplicaron restricciones de idioma, tiempo de seguimiento o estado de publicación. La extracción de datos se enfocó en desenlaces centrados en el paciente (resolución/mejoría de la enfermedad, recidiva y seguridad; evaluación de riesgo de sesgo y nivel de evidencia)

Resultados:

A partir de la búsqueda se encontraron 3007 referencias, de las cuales 1465 corresponden a registros duplicados entre las bases de datos. De 1542 referencias elegibles, se obtuvieron 30 referencias, correspondiente a 7 estudios que cumplieron criterios de selección. Todos evaluaron algún tipo de intervención médica no quirúrgica para la CCM, sólo uno de ellos con grupo comparador (Capsulectomía). Los desenlaces fueron evaluados en su mayoría a los 12 meses de tratamiento. No se encontró ningún estudio intervencional con diseño aleatorizado controlado.

Se identificaron dos estudios de los cuales no se logró la consecución del texto original, el primero de ellos realizado por Baker y col. en 1981 denominado "Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants", en el cual se propone el uso de clorhidrato de papaverina a una dosis de 150 mg vía oral 2 veces al día para el tratamiento de la CCM, con una casuística que supera 700 pacientes durante un periodo de 20 años con seguimiento a 6 meses, describiendo efectos secundarios tales como hipotensión ortostática y astenia en el 5% de las pacientes, con una tasa de mejoría del 66% de las mismas y mejores respuestas cuando la terapia se instaure de forma temprana.

El segundo estudio, llevado a cabo por Frank T. Herhahn en 1977, del cual no surge publicación oficial, dada la subjetividad del mismo, según lo referido por el autor en una correspondencia al Dr. Peter Silversmith publicada en 1984 bajo el título "Ultrasound and capsular contracture"; en dicho estudio el Dr. Herhahn realizó una encuesta a 26 pacientes con CCM, de las cuales un tercio se encontraban en estadio IV según Baker y la más de la mitad en estadio III. Observó que posterior al tratamiento con ultrasonido se presentó una mejoría significativa en el manejo del dolor en el grueso de las pacientes y una respuesta adecuada ocasional respecto a la sensación de firmeza e induración mamaria presentada por las mismas.

En los siete estudios seleccionados se evaluó el tratamiento no quirúrgico de la contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento con fines cosméticos, Caffee HH y col. valoró el uso de Triamcinolona, reportando mejoría hasta del 60% en 20 pacientes con fracaso previo a capsulectomía cerrada, lo suficientemente sintomáticas como para requerir capsulotomía abierta en caso de presentarse fallo al manejo farmacológico, el seguimiento mínimo se realizó a 6 meses. Dos de los estudios efectuados ambos por Planas y col. evaluaron la respuesta clínica frente al uso de ultrasonido externo, reportando resultados favorables respecto a las variables de interés, representadas mediante la clasificación de Baker con regresión de al menos un estadio dentro de esta clasificación en 83.8% de los casos y una regresión a estado I en 58.6%, en la mayoría de casos se requirieron menos de 8 sesiones para alcanzar resultados que

se mantuvieron estables al año de seguimiento, adicionalmente, asociaron mejor respuesta en el contexto de implantes ubicados en plano prepectoral, afirmando que el ultrasonido es un aliado costo efectivo y seguro para el tratamiento de la patología en mención. Reid et al. y Huang et al. evaluaron el uso de antagonistas de receptores de leucotrienos con tasas de éxito hasta del 75,7% para zafirlukast y del 26% para Montelukast respectivamente, con seguimientos promedio que oscilan entre 16 a 19 meses. Un estudio llevado a cabo por Le Louarn y col. evaluó el uso transdérmico de diclofenaco/epolamina evidenciando resultados prometedores respecto a la regresión de la CCM evaluado en 19 mujeres con aplicación tópica del medicamento por un periodo de 3 semanas con tasas de efectividad del 90% en la regresión de estadios II-III según la clasificación de Baker menores a 3 meses de evolución, dicho estudio se presentó con seguimiento a 60 días. El último estudio, fue realizado por Veras-Castillo y col., evaluó la capacidad de la pirfenidona como agente antifibrótico y modulador de la inflamación para lograr la reversión de la CCM en 20 mujeres, comparada con un grupo control de 14 pacientes tratadas por medio de capsulectomía abierta, se concluyó que el uso de pirfenidona generó regresión de la totalidad de pacientes con estadios iniciales III - IV según Baker, con una única paciente que recae durante el seguimiento a 12 meses. Los desenlaces de seguridad fueron reportados en seis de los estudios, con baja proporción de eventos adversos en los mismos, exceptuando el estudio realizado por Caffee y col. donde se evidenció que el uso intracapsular de Triamcinolona está asociado a reacciones adversas relacionados a atrofia de los tejidos donde es aplicado y punción accidental del implante. La evaluación del riesgo de sesgo consideró la totalidad de estudios con riesgo crítico, lo anterior explicable dado el diseño observacional del grueso de estos y la posibilidad del investigador de seleccionar, según su albedrío el tipo de manejo a usar en cada caso.

Conclusiones:

La eficacia y seguridad combinada de las diferentes opciones de tratamiento no quirúrgico en pacientes con CCM posterior a mamoplastia de aumento cosmética no pudo ser establecida debido a ausencia de estudios clínicos aleatorizados controlados

así como la ausencia de grupo control en los estudios observacionales y ensayos clínicos reportados a la fecha, no fue posible analizar de manera combinada dichos desenlaces. Los estudios evaluados fueron considerados en su totalidad con riesgo de sesgo crítico. Se sugiere evaluar dichos desenlaces de interés de manera estandarizada en investigaciones futuras del tema.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
2.2 SISTEMATIZACIÓN DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. MARCO TEÓRICO	16
4.1 EPIDEMIOLOGÍA	16
4.2 ETIOPATOGENIA	17
4.3 FACTORES DURANTE LA CIRUGÍA QUE INFLUYEN EN LA FORMACIÓN DE CONTRACTURA CAPSULAR	17
4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18
4.5 TRATAMIENTO	18
5. PROPÓSITO E IMPACTO ESPERADO	19
6. OBJETIVOS	19
6.1 OBJETIVO GENERAL	19
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
7. METODOLOGÍA	20
7.1 DISEÑO	20
7.2 FUENTES DE BÚSQUEDA Y CONSULTA	20
7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
7.4 PREGUNTA PICO	21

7.4.1. POBLACIÓN	21
7.4.2 INTERVENCIÓN	21
7.4.3 CONTROL	21
7.4.4 RESULTADOS	21
7.5 PROCEDIMIENTO, RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
7.6 CONTROL DE CALIDAD DEL DATO, SESGO Y ERROR	22
7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
7.7.1 UNIDAD DE ANÁLISIS	25
7.7.2 MANEJO DE DATOS PERDIDOS	25
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
9. FINANCIACIÓN	26
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
11. RESULTADOS	27
11.1 PROCESO DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS	27
11.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	29
11.3 RESULTADOS Y EXTRACCIÓN CUANTITATIVA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	29
12. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	43
13. RECOMENDACIONES FINALES	46
14. BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CONTRACTURA CAPSULAR SEGÚN CLASIFICACIÓN DE BAKER	52
ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PALABRAS CLAVE PARA LAS BASES DE DATOS PUBMED / EMBASE / LILACS	52

1. INTRODUCCIÓN

La contractura capsular es la complicación más frecuente de la mamoplastia de aumento, con una incidencia variable que se encuentra entre el 1,5 al 30% (1), siendo el resultado de un proceso inflamatorio crónico que origina una reacción de tipo cuerpo extraño y causa una contractura patológica del implante por fibrosis de la cápsula. No es clara la causa de la contractura capsular pero algunos factores implicados son: la contaminación bacteriana, el trauma tisular, el sangrado y las fugas de silicona (2–7). En los casos más complejos las mamas se tornan induradas, de apariencia tensa con distorsión de la forma y aparición de dolor (8–11). Contracturas grado III y IV generalmente requieren manejo quirúrgico (12–14), sin embargo; la cirugía de revisión con capsulectomía tiene un riesgo no despreciable de recurrencia, sangrado y formación de hematoma (15), por lo cual ha surgido interés en el tratamiento médico de esta entidad. Existen diferentes tipos de tratamiento descritos en la literatura como; antagonistas de leucotrienos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, ultrasonido externo, entre otros (16).

En la búsqueda de revisiones sistemáticas acerca del tema en las bases de datos PUBMED/MEDLINE y en los registros de la colaboración Cochrane han sido conducidas algunas revisiones sistemáticas con respecto al manejo de la contractura capsular que enfocan sus resultados en el tratamiento quirúrgico (17), abordando principalmente medidas preventivas tomadas en el momento de la cirugía que puedan disminuir la incidencia de contractura capsular, tales como la selección del tipo de implante a utilizar (18), el uso de antibióticos (19), entre otras características propias de la técnica quirúrgica, no obstante, no se identificó una revisión sistemática que determine la eficacia y seguridad de las diferentes terapias médicas disponibles para el tratamiento de la contractura capsular, por lo cual el propósito de este estudio fue determinar la eficacia terapéutica y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento médico de esta patología en el contexto de mamoplastia de aumento cosmética.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mamoplastia de aumento es uno de los procedimientos quirúrgicos de carácter cosmético más frecuentemente ejecutados, en la cual se utilizan implantes de silicona a nivel de las mamas con el fin de modificar su forma, proyección y tamaño. Como todo procedimiento quirúrgico puede presentar complicaciones, siendo la contractura capsular la complicación más frecuente (20). Una revisión sistemática determinó una tasa global combinada de aparición del 3,6%, pero se ha descrito hasta en un 20,4% (20,21). Es importante esta condición dado que ocasiona síntomas que pueden afectar de forma sustancial la calidad de vida de las pacientes que la padecen, según Baker las manifestaciones clínicas pueden ir desde cambios mínimos como el grado I de la clasificación homónima, hasta mamas dolorosas y con deformidad evidente descritas en la clasificación grado IV (22), con una mayor tasa de aparición entre 4 a 8 meses postquirúrgicos, no obstante también puede presentarse varios años después (23).

Aunque no es clara la causa de la contractura capsular, se cree que corresponde a una reacción desproporcionada de tipo cuerpo extraño (20), relacionada a infección bacteriana, traumatismo tisular, sangrado o ruptura del implante (17), una reciente publicación con seguimiento a 10 años identificó factores de riesgo asociados a la contractura capsular, entre estos se describen: ubicación del implante, superficie del mismo, abordaje quirúrgico, presencia de hematoma o seroma y tamaño del implante (24). La contractura capsular luego de la mamoplastia de aumento es una entidad frecuente y preocupante que puede requerir reintervención quirúrgica (17). Es conocido además que los pacientes que requieren cirugía de revisión presentan tasas de recurrencia entre el 18,1% al 39,7% de los casos y también índices de satisfacción más bajos (25).

Todos los datos anteriormente descritos representan una entidad frecuente, con una importante repercusión en el estado de salud de las mujeres que se someten a mamoplastia de aumento con fines cosméticos, por lo cual es importante explorar opciones de tratamiento diferentes a procedimientos quirúrgicos secundarios.

2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la eficacia terapéutica de las diferentes opciones de tratamiento médico para la contractura capsular posterior a la mamoplastia de aumento cosmética?

2.2 SISTEMATIZACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la literatura médica en las diferentes bases de datos acerca del tratamiento no quirúrgico de la contractura capsular?

¿Cuáles son las diferentes opciones de tratamiento médico para la contractura capsular?

¿Cuál es la calidad metodológica y el nivel de evidencia de cada uno de los estudios que ingresan a la revisión?

¿Cuál es la eficacia de cada una de las opciones de tratamiento médico con respecto a curación, falla terapéutica y efectos secundarios?

¿Es posible realizar un metanálisis de los estudios incluidos?

3. JUSTIFICACIÓN

En países como Estados Unidos la mamoplastia de aumento se ha ubicado como la cirugía de carácter estético más común, describiendo cerca de 300.000 procedimientos por año (26). El uso de implantes a base de silicona demostraron desde los años 50 su potencial en cirugía plástica, por ser materiales con baja reacción de tipo cuerpo extraño, sin embargo; existen casos en las mamoplastias de aumento donde la cápsula que recubre al implante se fibrosa de forma excesiva, con compresión y afección subsecuente del mismo, produciéndose así la denominada contractura capsular (4). La CCM es la causa más frecuente de revisión luego de una mamoplastia de aumento (27), y su presencia implica una técnica quirúrgica más difícil, una mayor tasa de recurrencia y niveles más bajos de satisfacción con respecto al procedimiento (25). Múltiples

modalidades de tratamiento médico han sido valoradas como una alternativa a la cirugía de revisión, dentro de ellas se pueden incluir: antibióticos, vitamina E, el desplazamiento mecánico del implante, uso de ultrasonido externo, esteroides, agentes quimioterapéuticos e inhibidores de leucotrienos (16).

Como se discutió anteriormente no existen revisiones sistemáticas enfocadas en el tratamiento médico de la contractura capsular, por lo cual explorar la evidencia de este tipo de manejos podría ayudar a definir su papel de forma clara en el tratamiento de esta patología, por lo anterior el grupo de trabajo decidió llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura acerca del tema, para identificar, valorar y medir el nivel de evidencia de las investigaciones disponibles en la actualidad.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 EPIDEMIOLOGÍA:

La contractura capsular es una complicación de la mamoplastia de aumento, con tasas de incidencia descritas en la literatura que oscilan entre el 1,5% al 30% (1). Según el tiempo de evolución, durante los primeros 3 años la incidencia se ubica entre el 5 al 8% y en un periodo de 10 años entre el 11 al 19% (28). En un estudio prospectivo de 4 años de seguimiento se determinó la incidencia de eventos adversos luego de mamoplastia de carácter cosmético, en este estudio que incluyó a 1090 mujeres el 19% de ellas presentó al menos un efecto adverso, el 79% de los efectos adversos ocurrieron dentro de los primeros 3 meses y la contractura capsular categorizada entre los grados II a IV se observó en el 4,1% durante los 2 primeros años (29).

4.2 ETIOPATOGENIA:

Siempre que un cuerpo extraño (ej. cualquier dispositivo médico) es implantado en un ser humano o en un animal, se produce una reacción de tipo cuerpo extraño en la cual hay lugar a la formación de una cápsula que envuelve el dispositivo, sin embargo; en la contractura capsular se producen cambios anormales en dicha cápsula, con la formación de fibrosis y compresión subsecuente del implante, con posterior tensión, dolor,

induración, inflamación y deformidad (30). No es clara la causa que origina la contractura capsular, entendiendo que esta es el resultado de un proceso multifactorial, en el cual influyen múltiples mecanismos como las reacciones de tipo cuerpo extraño ya mencionadas, adicionales a la presencia de hematoma, infección periprotésica e irritación mecánica (31). Existen dos tipos de hipótesis en la formación de la CCM, la primera corresponde a la hipótesis infecciosa, en la cual las prótesis, el suero fisiológico o el ambiente quirúrgico se encuentran contaminados por bacterias que a futuro generarán la patología en cuestión; se ha relacionado la infección bacteriana con casos más severos. La segunda hipótesis corresponde a la inflamación crónica relacionada con el aumento de diferentes biomarcadores y grupos celulares (macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa o beta, etc.) como respuesta al implante (32).

4.3 FACTORES DURANTE LA CIRUGÍA QUE INFLUYEN EN LA FORMACIÓN DE CONTRACTURA CAPSULAR:

Se ha visto que los implantes texturizados tienen menor riesgo de contractura capsular en comparación con su contraparte de pared lisa (30), con respecto a la técnica quirúrgica, las incisiones periareolares tienen mayor riesgo de contractura capsular por la colonización bacteriana del tejido ductal en comparación con el abordaje inframamario. El bolsillo submuscular es un factor protector contra la contractura capsular en comparación con el bolsillo subglandular. Se recomienda disminuir el tiempo quirúrgico, y el tiempo entre la apertura de la envoltura del implante y su inserción en la mama, además otras medidas como el uso de antibióticos profilácticos, lavado del bolsillo y limpieza del complejo areola-pezones con yodopovidona, entre otras precauciones que pueden favorecer la disminución de la contractura capsular. No está recomendado el uso de drenes, la hemostasia rigurosa es el ideal (25).

4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La contractura capsular produce diferentes manifestaciones clínicas como: mastalgia, endurecimiento, sensación de opresión y deformidad de las mamas. La clasificación de

Baker (Anexo 1), permite categorizar en cuatro grados la severidad de la enfermedad, siendo el grado I un seno blando con implante no palpable cuya severidad progresa gradualmente, hasta el grado IV, caracterizado por mamas dolorosas, induradas con deformidad evidente, además del implante, en este estadio claramente visible.

4.5 TRATAMIENTO:

La mayoría de las contracturas capsulares se producen durante el primer año posterior a la implantación de la prótesis, cuando la contractura capsular se encuentra claramente establecida el tratamiento de elección usual ha sido la revisión que puede concluir con capsulectomía o capsulotomía (2,15), sin embargo; el riesgo de recurrencia es alto, al igual que el riesgo de sangrado y hematoma (15), por lo cual se ha generado un interés creciente por el tratamiento médico de esta entidad, existiendo diferentes opciones terapéuticas como la utilización de vitamina E, ultrasonido externo, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), quimioterapéuticos e inhibidores de leucotrienos (2,16).

La fisiopatología hasta ahora conocida pero no bien dilucidada sobre la contractura capsular, indica la presencia de un compromiso inflamatorio crónico, por lo cual el uso de medicamentos que interfieran en las diferentes vías de la inflamación podrían representar dianas útiles de tratamiento, entre este tipo de opciones se encuentran medicamentos como los antagonistas de leucotrienos (Zafirlukast - AstraZeneca), los cuales han demostrado ser benéficos, disminuyendo la severidad y el grado de afectación según la clasificación de Baker (20), otro tratamiento antiinflamatorio que ha demostrado ser efectivo es el uso de parches locales de diclofenaco (Flector) (34). Se sabe además que los polimorfismos del factor de crecimiento transformante y múltiples citocinas se encuentran relacionadas con la formación de fibrosis, por esto la Pirfenidona; un medicamento anti fibrótico fue probado en un ensayo clínico y demostró disminuir la severidad de la contractura capsular (35). El acetato de triamcinolona, como tratamiento antiinflamatorio, en un estudio cuasiexperimental demostró su eficacia en pacientes con contractura capsular grado IV (36), a través de infiltración percutánea guiada por ultrasonografía.

5. PROPÓSITO E IMPACTO ESPERADO

La presente revisión sistemática de la literatura tuvo como propósito explorar las diferentes opciones terapéuticas no quirúrgicas para el manejo de la contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento cosmética, con el fin de definir el perfil de eficacia y seguridad de dichas intervenciones, en términos de desenlaces clínicos centrados en el paciente. Además, el grupo de investigación se propuso evaluar y determinar la calidad de la evidencia que sustenta el uso de intervenciones médicas para el tratamiento de la contractura capsular.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la eficacia terapéutica de las diferentes opciones de tratamiento médico para la contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento cosmética.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Realizar la búsqueda en diferentes bases de datos de literatura médica acerca del tratamiento médico de la contractura capsular.
- Identificar las diferentes opciones de tratamiento médico para la contractura capsular.
- Determinar la calidad metodológica y evaluar el nivel de evidencia de cada uno de los estudios que ingresan a la revisión.
- Identificar la eficacia de cada una de las opciones de tratamiento médico con respecto a curación, falla terapéutica y efectos secundarios.
- Realizar un metanálisis de los estudios incluidos de ser viable.

7. METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática de la literatura tiene como propósito explorar el perfil de eficacia y seguridad de cada una de las terapias médicas disponibles en el tratamiento de la contractura capsular en pacientes adultos sometidos a mamoplastia de aumento cosmética. Se espera realizar la publicación de los resultados en forma de artículo en una revista médica indexada nacional o internacional.

7.1 DISEÑO:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, previa aprobación y publicación del protocolo correspondiente en PROSPERO ((<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>)).

7.2 FUENTES DE BÚSQUEDA Y CONSULTA:

Se buscó e incluyeron estudios observacionales y/o experimentales independiente de su estado de publicación (estudios publicados o no en forma de artículo, un resumen, o una carta al editor), idioma y país. No se aplicaron límites respecto al período de seguimiento.

Las fuentes y bases de datos consultadas y sus respectivas estrategias fueron las siguientes:

- PUBMED/MEDLINE
- EMBASE
- LILACS

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de Inclusión

- Estudios observacionales y/o experimentales
- Mujeres en edad adulta > 18 años
- Diagnóstico de contractura capsular luego de mamoplastia de aumento cosmética

Criterios de Exclusión

- Patología tumoral de mama
- Cirugía reconstructiva

7.4 PREGUNTA PICO:

7.4.1. Población:

Pacientes con contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento cosmética

7.4.2 Intervención:

Cualquier tipo de tratamiento médico no quirúrgico para la contractura capsular (ej.; AINES, corticoides, antagonistas de leucotrienos, ultrasonografía externa, etc.).

7.4.3 Control:

En los estudios con grupo control, este pudo ser conformado por placebo y/o cirugía de revisión con capsulectomía o capsulotomía.

7.4.4 Resultados:

Objetivo primario: Mejoría clínica definida por los ítems: dolor, induración, deformidad, visibilidad del implante y/o clasificación de Baker.

Objetivos secundarios: Falla terapéutica, recaída y efectos secundarios.

7.5 PROCEDIMIENTO, RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron los términos de búsqueda (((((((breast augmentation) OR treatment) OR ultrasound) OR leukotriene antagonists) OR corticosteroid) OR anti inflammatory) OR antibiotics) OR pirfenidone) AND capsular contracture. Luego de identificar los estudios, se realizó el retiro de duplicados. En el primer filtro se procedió a la lectura de títulos y

resúmenes para seleccionar los estudios que serían leídos a texto completo, en el segundo filtro, luego de leer los estudios seleccionados a texto completo se eligieron los artículos que ingresaron a la revisión sistemática. Para la selección de los estudios se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

En la base de datos de registro de las referencias, cada revisor (DMG, OGD, HAS) obtuvo los resultados de la búsqueda sistemática por separado. Cada autor seleccionó las referencias que correspondían a los criterios de inclusión de la revisión con base en el título y el abstract (si disponible). En caso de no encontrar información suficiente de cada referencia, se buscó el texto completo. Donde no fuera posible encontrar información adicional que permitiera la selección de la referencia, se intentó contactar al autor si la información de contacto se encontraba disponible.

7.6 CONTROL DE CALIDAD DEL DATO, SESGO Y ERROR

Los autores (DMG, OGD) registraron por cada estudio los motivos por los cuales era o no elegible cada referencia, incluyendo duplicación de referencias entre bases de datos. En caso de duda, la selección final se realizó consultando a un tercer evaluador (HAS) independiente teniendo en cuenta los criterios de selección. La decisión final se tomó en consenso para obtener el listado de artículos incluidos.

El Nivel de Evidencia para cada estudio se determinó con base en el diseño del estudio reportado por los autores, junto con la evaluación de calidad para cada tipo de estudio según una herramienta para tal fin adaptada al idioma español. Dicha herramienta permitió clasificar el nivel de evidencia de los estudios según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network en “Alta”, “Media” o “Baja”.

Respecto del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, para el caso de los estudios clínicos controlados aleatorizados se determinó la calidad del estudio mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo, una herramienta que comprende seis dominios específicos de riesgo de sesgo en estudios clínicos aleatorizados controlados: 1) Generación de la secuencia aleatoria; 2) Ocultamiento de la asignación; 3) Cegamiento de los participantes, del personal del

estudio y del evaluador de los resultados; 4) Datos de resultados incompletos; 5) Notificación selectiva de los resultados y 6) otros sesgos potenciales. Para los estudios no aleatorizados incluidos, se tuvo en cuenta el riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I que considera 7 dominios para determinar el riesgo de sesgo en este tipo de estudios a saber: 1) Sesgo por confusión, 2) Sesgo por selección de participantes en el estudio, 3) Sesgo por clasificación de las intervenciones, 4) Sesgo por desviaciones en los tratamientos planeados, 5) Sesgo por datos faltantes, 6) Sesgo por medición de los desenlaces y 7) Sesgo en la selección del resultado reportado. Los elementos resaltados permiten la categorización del riesgo global de sesgo para cada estudio, el cual se obtuvo según los lineamientos de dichas herramientas. La clasificación final utilizó el código de colores para el riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane según las categorías "Critical", "Serious", "Moderate", "Low", "No information" y se generó mediante el aplicativo electrónico construido para tal fin (Tabla 4).

Sobre la base de datos de los estudios seleccionados, un revisor (DOM) determinó para cada estudio el "Riesgo de sesgo" para discusión con un evaluador metodológico independiente hasta llegar al consenso para cada estudio.

7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

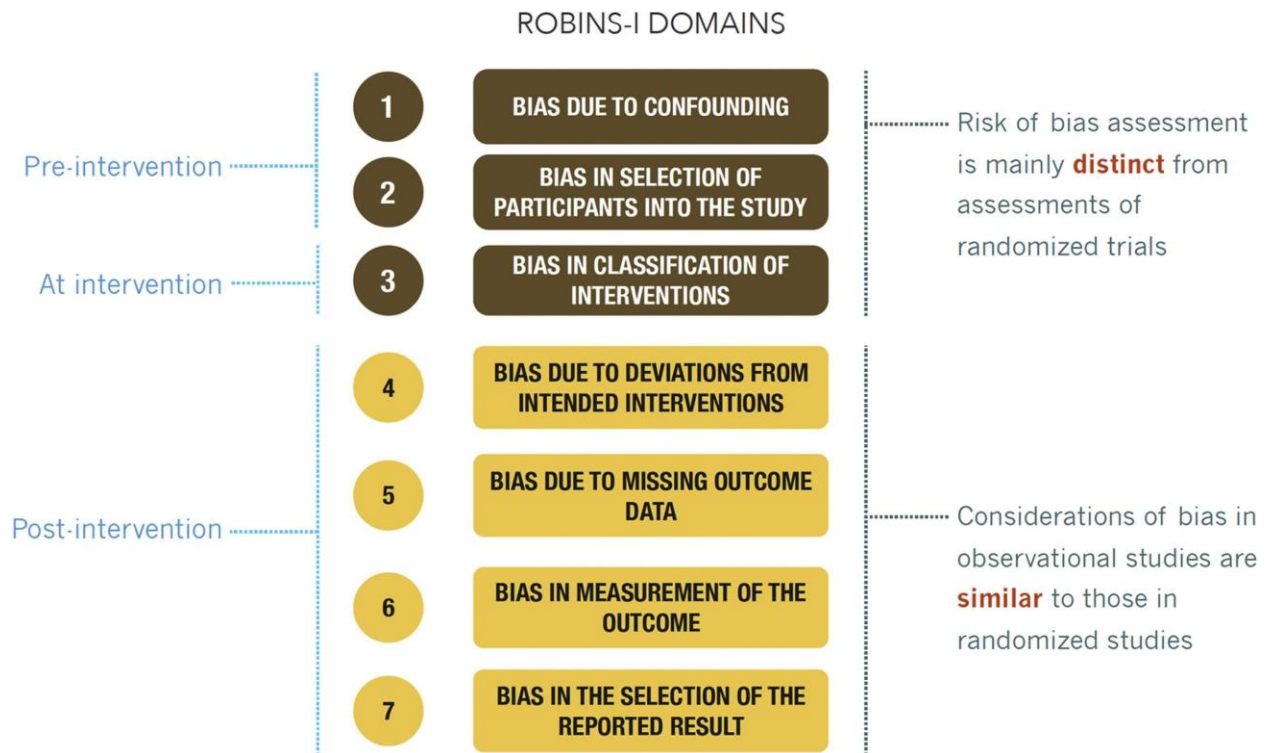
Se realizó un análisis de cada uno de los estudios por separado, obteniendo en una matriz de datos las variables preestablecidas como el número de participantes, fechas de reclutamiento, variables sociodemográficas, el tiempo de seguimiento, los resultados según grupo intervención, grupo control y medidas de resultados según lo establecido de acuerdo a los criterios de selección.

La extracción de los desenlaces reportados se realizó teniendo en cuenta su carácter categórico sobre las variables de interés de la presente revisión. Para cada desenlace, se obtuvieron los números de casos/eventos de interés reportados tanto para los grupos de intervención como para los del grupo control sobre el total de los pacientes analizados. En caso de que un estudio reportara los desenlaces con variables de naturaleza numérica continua y no se reportaran los números absolutos de los casos en el manuscrito, se intentó contactar al autor para obtenerlos.

En caso de disponer de los datos absolutos y relativos para cada estudio, en el caso de los estudios clínicos se extrajo el riesgo relativo (RR) reportado entre los grupos de exposición y de control para la variable resultado de interés. En el caso de los estudios observacionales se extrajo la razón de disparidad (OR) entre los grupos de exposición y de control para la variable resultado de interés.

En caso de disponer de las medidas de desenlace para al menos dos estudios, se evaluó la heterogeneidad entre los estudios mediante una inspección gráfica inicial con un “forest plot”. Adicionalmente, se planeó calcular el estadístico I² para cuantificar la heterogeneidad, en este modelo se consideró heterogeneidad con un índice I² >50%. Dada ausencia de homogeneidad clínica y estadística, se realizó una revisión sistemática de la literatura únicamente.

ESCALA ROBINS-I PARA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO (37)



7.7.1 UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis fue cada estudio. Se recolectaron y analizaron con medidas de asociación simples para cada uno de los mismos.

7.7.2 MANEJO DE DATOS PERDIDOS

En caso de datos perdidos o no reportados respecto a los participantes o en los desenlaces reportados, se procedió en primera instancia a ubicar reportes adicionales de los estudios de acuerdo con posibles actualizaciones posteriores. En caso de no existir, se procedió a contactar a los autores de los estudios como primera medida. Si esto no resultaba posible o no se obtuvo respuesta del autor, se excluyeron los datos incompletos. Para todos los resultados se enfocó la extracción de los datos de cada estudio a partir del análisis por intención a tratar.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En el cronograma de actividades se registran las fechas relevantes para la realización del estudio, iniciando en el mes de enero del año 2020 y culminando 18 meses después con la presentación de resultados.

TABLA 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MESES			
	1-3	3-9	9-12	12-18
<i>Concepción de idea de investigación</i>	X			
<i>Realización Anteproyecto</i>	X			
<i>Aprobación Anteproyecto</i>	X			
<i>Realización de Protocolo</i>	X			
<i>Evaluación y aprobación por la comité docente y comité de ética</i>	X			
<i>Recolección de la información</i>		X	X	

<i>Análisis de la información</i>			X	X
<i>Preparación de escrito final</i>			X	X
<i>Presentación de resultados al comité docente</i>				X
<i>Socialización y Publicación</i>				X

9. FINANCIACIÓN

La financiación del grupo investigador será dada como 1 hora docente por semana para el docente asociado a la Unidad de Cirugía Plástica de la Universidad Nacional de Colombia. Para el estudiante de postgrado, este estudio hará parte de la asignatura Seminario de Investigación, por lo cual se considera parte de su formación académica.

Este estudio no implica ningún gasto adicional para el Hospital Universitario Nacional de Colombia y no cuenta con financiación externa.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó teniendo en cuenta los lineamientos y legislaciones de la Resolución 008430 del INVIMA y lo contemplado en la resolución número 8430 de 1993, debido a que no representa intervenciones directas ni indirectas sobre pacientes, este estudio que no presenta riesgos éticos de lesiones o incidencia de eventos adversos directos sobre los pacientes. Además como se analizarán estudios clínicos publicados, se tendrá precaución sobre la evaluación de los resultados de los mismos y sobre no realizar juicios de valor sobre los resultados y las conclusiones presentadas. Así mismo, los investigadores declararon no tener ningún conflicto de interés para el desarrollo del estudio. Por tanto, los investigadores se comprometieron a realizar la extracción de datos completa sin ningún tipo de influencia externa.

11. RESULTADOS

A partir de la búsqueda sistemática con la estrategia utilizada a octubre de 2020, se obtuvieron 3007 referencias que fueron evaluadas por 3 investigadores (DMG, OGD, HAS), con la siguiente distribución por base de datos examinada:

Base de datos	Número de Referencias encontradas
PUBMED/MEDLINE	1540
EMBASE	1467
LILACS	6
TOTAL	3013

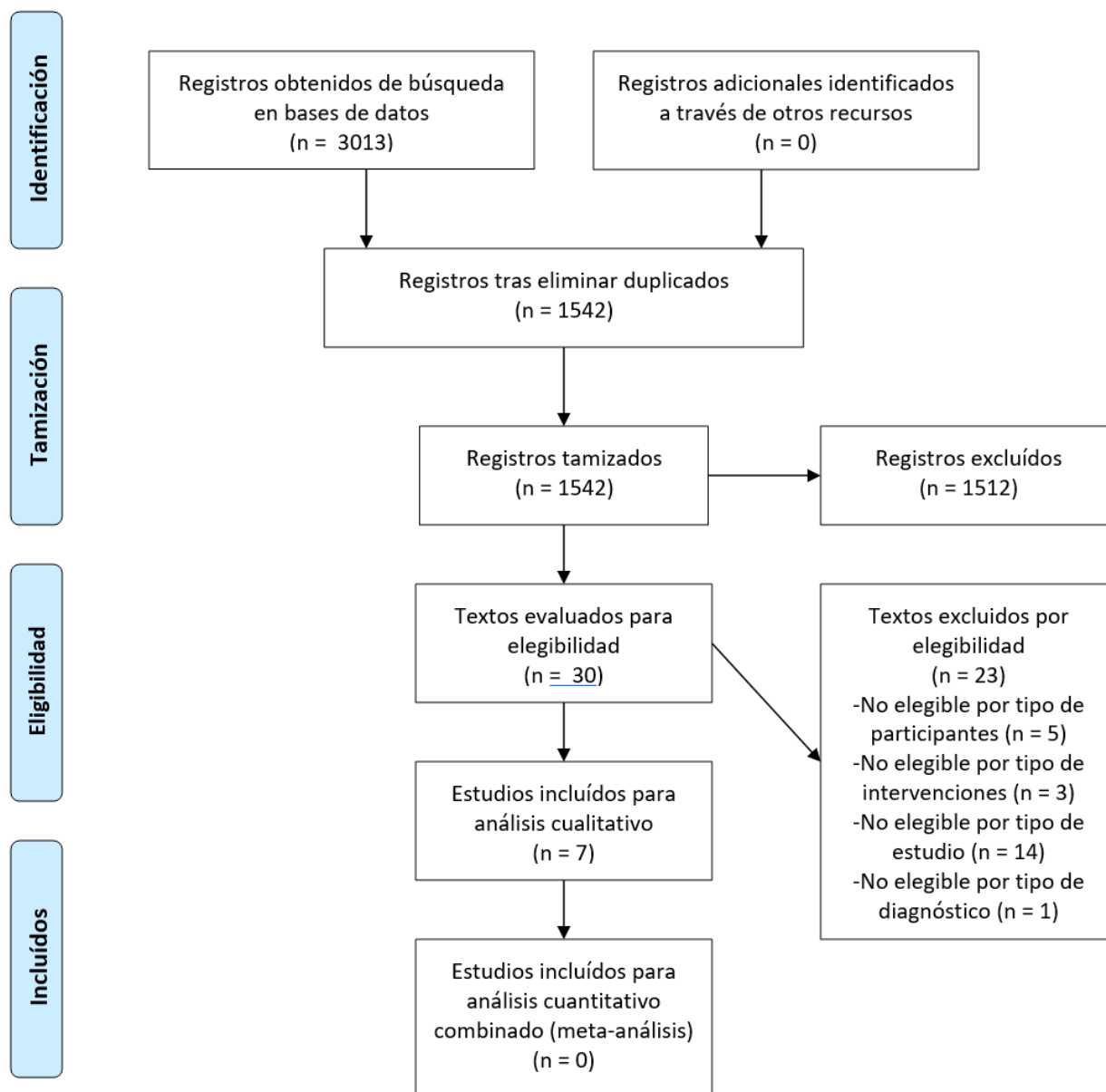
Adicionalmente, la búsqueda de referencias en otras fuentes de consulta revelaron los siguientes resultados:

- Búsqueda manual en referencias de otros estudios clínicos: 0

11.1 PROCESO DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

El siguiente diagrama de calidad para revisiones sistemáticas y metanálisis PRISMA consolida los resultados del proceso de evaluación y selección de artículos elegibles.

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO “PRISMA” PARA EL PROCESO DE SELECCIÓN Y ELEGIBILIDAD DE LAS REFERENCIAS



11.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

De lo planteado en la sección de selección de estudios se obtuvo un total de 7 estudios clínicos no aleatorizados que cumplieron con los criterios de selección de esta revisión sistemática. Las características generales de dichos estudios se discriminan en la tabla 2.

11.3 RESULTADOS Y EXTRACCIÓN CUANTITATIVA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

TABLA 2. ESTUDIOS SELECCIONADOS CON RESULTADOS REPORTADOS PARA LAS VARIABLES DE INTERÉS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Referencia	Estudio	Caffee HH, 1994	Planas J et al, 1997	Planas J et al, 2001	Reid RR et al, 2005	Le Louarn C et al, 2008	Huang CK et al, 2010	Veras-Castillo ER et al, 2013
	Publicación	Texto Completo	Texto Completo	Texto Completo	Texto Completo	Texto Completo	Texto Completo	Texto Completo
Pregunta de Investigación	Participantes	n=20, mujeres post MA con diagnóstico de CCM que no pudiera corregirse con cirugía cerrada y con síntomas si fallo al tratamiento Edad: N/R Estados Unidos	n=24, mujeres post MA con diagnóstico de CCM. Edad Rango 24-52 años (promedio = 36,8 años) Barcelona, España	n=52, mujeres post MA con diagnóstico de CCM Edad Rango 21-52 años (Promedio = 33 años) Barcelona, España	n=37, mujeres post MA con implantes salinos lisos Edad rango 18-52 años (promedio = 34,8 años) Estados Unidos	n=19, mujeres post MA con diagnóstico de CCM grados Baker II-IV de diversa duración, uni o bilateral Edad: N/R París, Francia	n=19, mujeres post MA con diagnóstico de CCM tratados con Singulair entre Marzo de 2006 y Noviembre de 2009 Edad rango 18-61 años (promedio = 44,2 años) Estados Unidos	n=60, mujeres post MA con diagnóstico de CCM grado Baker III-IV de > 1 año de evolución. Edad rango 21 a 58 años (promedio = 41.19, DE±11) Jalisco, México
	Intervenciones	Triamcinolona a 5mg/dL, 25-50mg admón. intracapsular seguido de masajes y ejercicios posturales. Máximo 3 dosis con intervalo de tiempo mínimo de 3 meses entre dosis (n=20)	Irradiación ultrasónica externa, 2 sesiones por semana por 15-36 ciclos por sesión, admón percutánea, hasta obtener un resultado clínico bueno y estable (n=24)	Irradiación ultrasónica externa, 2-16 sesiones de tratamiento ultrasónico, admón percutánea, hasta obtener un resultado clínico bueno y estable (n=34)	Zafirlukast (Accolate), 20 mg BID VO por 6 meses o hasta resolución de la contractura, lo que ocurriese primero (n=23)	Diclofenaco-Epolamina, hidrogel por 14gr aplicación tópica por 3 semanas (n=19)	Montelukast (Singulair) 10mg por 90 días. (n=19) Vía de admón.: No reporta	Pirfenidona, tabs de liberación prolongada por 600 mg TID VO por 6 meses (n=17)
	Comparadores	Sin grupo control	Sin grupo control	Sin grupo control	Sin grupo control	Sin grupo control	Sin grupo control	Sin grupo control

	R E S U L T A D O S	Mejoría Clínica	Conversión a clasificación Baker I-II por mínimo 6 meses Triamcinolona: -12 pacientes (60%) procedimiento exitoso -18 cápsulas (56%) procedimiento exitoso	Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Baker I: 28 (82%) -Baker II: 3 (9%) -Baker III: 3 (9%) -Baker IV: 0	Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Mejoría >0 clasificación Baker: 82,6%	Comparación de Baker score a 3m, 6m vs basal Mamas Izquierdas (n=19): -3m mediana (rango): 1 (1-2) -6m mediana (rango): 1 (1-2,5) Mamas derechas (n=22): -3m mediana (rango): 1 (1-2) -6m mediana (rango): 1 (1.25)	Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Baker I: 13 (68%) -Baker II-IV: 6 (32%)	Cambio en la clasificación de Baker final vs inicial -Empeoró= 2 (11%) -Sin cambios= 3 (16%) -Mejoró= 5 (26%) -Resolvió completamente: 7 (37%) -Prevenidas= 2 (11%)	Diferencia Clasificación de Baker 12 meses vs basal Pirfenidona: Promedio Basal (Rango): 4 (3-4) vs Promedio 12m (Rango): 0,5 (0-3) Capsulectomía: Promedio Basal (Rango): 4 (3-4) vs Promedio 12m (Rango): 0,5 (0-3)	
		Falla Terapéutica	-8 pacientes (40%) -14 cápsulas (44%)	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	Cirugía de revisión -5 pacientes (26%) operados -5 pacientes (26%) programados	Progresión a grado IV Pirfenidona: 0 casos Capsulectomía: 2 casos (14,3%)
		Recaídas	-3 cápsulas (9%) recurrentes	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	Pirfenidona: 1 caso (5%) Capsulectomía: 14 mamas (100%)
		Eventos adversos	-4 casos complicaciones mayores (3 atrofia, 1 punción del implante) -3 casos atrofia subcutánea -5 casos atrofia menor	0 casos	1 caso: Quemadura Grado 1	0 casos	0 casos	0 casos	1 paciente (5%)	Seguridad: No
	Tiempo de seguimiento	6 meses	12 meses	12 meses	Mediana seguimiento (rango): 16,5 meses (6-29 meses)	60 días	1-36 meses (promedio 19 meses)	12 meses		
Nivel de Evidencia y Riesgo de Sesgo	Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	Estudio Clínico Controlado		

	Unidad de Análisis	Pacientes con CCM (n=20)	Contracturas mamarias (n=34)	Contracturas mamarias (n=48)	Mamas con CCM (n=23)	Pacientes con CCM (n=19)	Pacientes con CCM (n=19)	Mamas con CCM (n=34)
	Nivel de Evidencia*	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Media
	Riesgo de Sesgo†	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico

NOTAS: Abreviaturas: N/R: No reportado, MA: Mamoplastia de aumento con implante mamario, CCM: Contractura capsular mamaria, BID: dos veces al día, TID: tres veces al día, VO: Vía Oral, DE: Desviación estándar

*Herramienta para valoración de estudios científicos. Rico-Mendoza A, Porras-Ramírez C. Universidad del Bosque. Bogotá D.C., 2010

†Según escala ROBINS. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: 14898.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS TRAS LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA EN BASES DE DATOS

Referencia	Características y Resultados
<p>Veras-Castillo ER et al, 2013</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=60/ 100%) Edad: Rango 21 a 58 años (promedio = 41.19, DE±11) Lugar: Instituto Jalisciense de Cirugía Reconstructiva. Jalisco, México. Unidad de análisis: Mamas con CCM Inclusión: Contractura capsular de la mama (CCM) grave según la clasificación de Baker (grado III / IV). Todos los pacientes incluidos tenían CCM de más de 1 año de evolución. Todos los pacientes tenían laboratorios séricos, hepáticos y renales normales al comienzo del protocolo y fueron seguidos durante el tiempo del estudio. Exclusión: Retiro voluntario del estudio. Anomalías clínicas significativas, violación del protocolo o por parte de los investigadores debido a decisión por motivos médicos o no médicos. Pacientes con Baker Score I y / o II no se incluyeron. Pacientes incluidas: 17 pacientes (grupo intervención) + 13 pacientes (grupo control)= Total 30 pacientes" Analizados: 20 mamas (grupo intervención) + 14 mamas (grupo control)= Total 34 mamas</p> <p>Intervención: Pirfenidona Dosis: 600mg tabletas de liberación prolongada, 3 veces al día Vía de Admón: Oral Duración de la terapia: 6 meses Pacientes asignados: 17 pacientes</p> <p>Control: Capsulectomía Dosis: Procedimiento único Vía de Admón: N/A Tiempo a la administración: Espera hasta la cirugía no especificado Duración de la terapia: N/A Seguimiento por 6 meses" Pacientes asignados: 13 pacientes</p> <p>Mejoría Clínica: SI Diferencia Clasificación de Baker 12 meses vs inicial Pirfenidona: Promedio Basal (Rango): 4 (3-4)</p>

	<p>Promedio 12m (Rango): 0,5 (0-3)" Capsulectomía: Promedio Basal (Rango): 4 (3-4) Promedio 12m (Rango): 0,5 (0-3)" Diferencia de medias: NR Mann-Whitney U Test: P<0,006"</p> <p>Fallo terapéutico: SI Progresión a grado IV: SI Pirfenidona: 0 casos Capsulectomía: 2 casos (14,3%) NR medida de asociación</p> <p>Recaída: SI Pirfenidona: 1 caso (5%) Capsulectomía: 14 mamas (100%) NR medida de asociación</p> <p>Seguridad: NO</p> <p>Seguimiento: SI 12 meses</p>
--	---

Referencia	Características y Resultados
Mazzocchi M et al, 2012	<p>Participantes: Mujeres (n=60/ 100%) Edad: Promedio 36 años 6 meses Mediana 33 años (Rango 21-52 años) Lugar: Italia Unidad de análisis: Pacientes Inclusión: Pacientes con implante mamario por mamoplastia de aumento con contractura capsular leve a severa. Exclusión: Pacientes con enfermedad hepática, renal o pulmonar, dermatosis crónica, bolsillo de localización retromuscular, embarazo o mayores de 55 años. Pacientes incluidos: 60 pacientes (grupo intervención) Analizados: 60 pacientes (grupo intervención) / 120 implantes mamarios.</p> <p>Intervención: Zafirlukast (Accolate) Dosis: 20 mg BID Vía de Admón: Oral Tiempo a la administración: N/R</p>

	<p>Duración de la terapia: 6 meses o hasta resolución de la contractura, lo que ocurriese primero. Pacientes asignados:60</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI Disminución en la complianza mamaria durante la administración del medicamento.</p> <p>Fallo terapéutico: NO</p> <p>Recaída: NO</p> <p>Seguridad: SI -Cefalea: 3 pacientes -Hipertensión: 1 paciente</p> <p>Seguimiento: SI 12 meses</p>
--	--

Referencia	Características y Resultados
Huang CK et al, 2010	<p>Participantes: Mujeres (n=19/ 100%) Edad: Rango 18-61 años (promedio = 44,2 años) Lugar: Estados Unidos Unidad de análisis: Pacientes con CCM Inclusión: Pacientes con implantes mamarios tratados con Singulair por el cirujano experto (NH) entre Marzo de 2006 y Noviembre de 2009. Todos los pacientes fueron informados sobre los posibles riesgos asociados a la prescripción "off-label" de Singulair. Exclusión: No reporta Pacientes incluidas: 19 pacientes (grupo intervención) Analizados: 19 pacientes (grupo intervención) / 21 mamas afectadas</p> <p>Intervención: Montelukast (Singulair) Dosis: 10 mg Vía de Admón: N/R Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: 90 días Pacientes asignados: 19 pacientes</p> <p>Control: NO</p>

Mejoría Clínica: SI

Cambio del grupo de la clasificación Baker

Categorías: 0=Empeoró, 1=Sin cambios, 2=Mejóro, 3=Resolvió completamente

Montelukast:

-Empeoró= 2 (11%)

-Sin cambios= 3 (16%)

-Mejóro= 5 (26%)

-Resolvió completamente: 7 (37%)

-Prevenidas= 2 (11%)

Fallo terapéutico: SI

-5 pacientes (26%) operados

-5 pacientes (26%) programados

Recaída: NO

Seguridad: SI

1 paciente (5%)

Seguimiento: SI

1-36 meses (promedio 19 meses)

Referencia	Características y Resultados
<p>Le Louarn C et al, 2008</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=19/ 100%) Edad: No reporta Lugar: París, Francia Unidad de análisis: Pacientes con CCM Inclusión: Pacientes con contracturas capsulares de diversas duraciones uni o bilaterales grados II - IV. Exclusión: No reporta Pacientes incluidos: 19 pacientes (grupo intervención) Analizados: 19 pacientes (grupo intervención) / 26 contracturas capsulares</p> <p>Intervención: Diclofenaco-Epolamina Dosis: 14g de hidrogel Vía de Admón: Percutánea (tópica) Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: 3 semanas Pacientes asignados: 19 mujeres</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Baker I: 13 (68%) pacientes -Baker II-IV: 6 (32%) pacientes</p> <p>Fallo terapéutico: NO</p> <p>Recaída: NO</p> <p>Seguridad: SI 0 Casos</p> <p>Seguimiento: SI 60 días</p>

Referencia	Características y Resultados
<p>Planas J et al, 1997</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=24/ 100%) Edad: Promedio 36,8 años (Rango 24-52 años) Lugar: Barcelona, España Unidad de análisis: Contractura capsular mamaria Inclusión: Pacientes con contracturas capsulares debido a implantes mamarios por mamoplastia de aumento. Exclusión: No reporta Pacientes incluidos: 24 pacientes (grupo intervención) Analizados: 24 pacientes (grupo intervención) / 34 contracturas capsulares</p> <p>Intervención: Irradiación ultrasónica externa Dosis: 2 sesiones de tratamiento ultrasónico por semana por 15-36 ciclos por sesión. Vía de Admón: Percutánea Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: Hasta obtener un resultado clínico bueno y estable. Pacientes asignados: 24 mujeres</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Baker I: 28 (82%) contracturas -Baker II: 3 (9%) contracturas -Baker III: 3 (9%) contracturas -Baker IV: 0</p> <p>Fallo terapéutico: NO</p> <p>Recaída: NO</p> <p>Seguridad: SI 0 casos</p> <p>Seguimiento: SI 12 Meses</p>

Referencia	Características y Resultados
<p>Planas J et al, 2001</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=52/ 100%) Edad: Promedio 33 años (Rango 21-52 años) Lugar: Barcelona, España Unidad de análisis: Contractura capsular mamaria Inclusión: Pacientes con contracturas capsulares debido a implantes mamarios por mamoplastia de aumento. Exclusión: No reporta Pacientes incluidos: 52 pacientes (grupo intervención) Analizados: 34 pacientes (subgrupo A) / 48 implantes</p> <p>Intervención: Irradiación ultrasónica externa Dosis: 2-16 sesiones de tratamiento ultrasónico. Vía de Admón: Percutánea Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: Hasta obtener un resultado clínico bueno y estable. Pacientes asignados: 34 mujeres</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI Efecto sobre la clasificación de Baker inicial II-IV -Mejoría >0 clasificación Baker: 82,6%</p> <p>Recaída: NO</p> <p>Eventos adversos: SI 1 caso: Quemadura Grado I en el sitio de aplicación del transductor</p> <p>Seguimiento: SI 12 Meses</p>

Referencia	Características y Resultados
<p>Caffee HH, 1994</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=20/ 100%) Edad: N/R Lugar: Estados Unidos Unidad de análisis: Pacientes con CCM Inclusión: Contractura Capsular que no pudiera ser corregida por capsulotomía cerrada y que fueran suficientemente sintomáticos para capsulotomía abierta si el tratamiento experimental fallaba. Exclusión: No reporta Pacientes incluidas: 20 pacientes (grupo intervención) Analizados: 20 pacientes (grupo intervención) / 32 cápsulas</p> <p>Intervención: Triamcinolona a 5mg/dL Dosis: 25-50 mg seguido de masajes y ejercicios posturales. Vía de Admón: Intracapsular Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: Máximo 3 dosis con intervalo de tiempo mínimo de 3 meses entre dosis Pacientes asignados: 20 pacientes</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI / Conversión a clasificación Baker I o II por mínimo 6 meses</p> <p>Triamcinolona: -12 pacientes (60%) procedimiento exitoso -18 cápsulas (56%) procedimiento exitoso</p> <p>Fallo terapéutico: SI Triamcinolona: -8 pacientes (40%) fallaron -14 cápsulas (44%) fallaron</p> <p>Recaída: SI Triamcinolona: -3 cápsulas (9%) recurrentes</p> <p>Eventos adversos: SI Triamcinolona: -4 casos complicaciones mayores (3 atrofia, 1 punción del implante)</p>

	<p>-3 casos atrofia subcutánea -5 casos atrofia menor</p> <p>Seguimiento: SI 6 meses</p>
--	---

Referencia	Características y Resultados
<p>Reid RR et al, 2005</p>	<p>Participantes: Mujeres (n=37/ 100%) Edad: 18-52 años (promedio 34,8 años) Lugar: Estados Unidos Unidad de análisis: Mamas con CCM Inclusión: Pacientes operados por cirujano (LAC) entre Diciembre de 2001 y Enero de 2003 para mamoplastia de aumento bilateral con implantes salinos lisos. Exclusión: No reporta Pacientes incluidos: 23 pacientes (grupo intervención) Analizados: 23 pacientes (grupo intervención) / 41 mamas</p> <p>Intervención: Zafirlukast (Accolate) Dosis: 20 mg BID Vía de Admón: Oral Tiempo a la administración: N/R Duración de la terapia: 6 meses o hasta resolución de la contractura, lo que ocurriese primero. Pacientes asignados: 23 pacientes</p> <p>Control: NO</p> <p>Mejoría Clínica: SI Comparación de clasificación de Baker a 3m, 6m y largo plazo vs inicial Mamas Izquierdas (n=19): -3m mediana (rango): 1 (1-2) -6m mediana (rango): 1 (1-2,5)</p> <p>Mamas derechas (n=22): -3m mediana (rango): 1 (1-2) -6m mediana (rango): 1 (1.25)</p> <p>Largo plazo (score modificado) (no test): -Puntaje 1.0: 30 mamas</p>

	<p>-Puntaje 1.5: 7 mamas -Puntaje 2.0: 4 mamas Medida de asociación: Wilcoxon sign test (final vs inicial)</p> <p>P<0,05 vs Clasificación de Baker inicial</p> <p>Fallo terapéutico: NO</p> <p>Eventos adversos: SI 0 casos</p> <p>Seguimiento: SI Mediana seguimiento (rango): 16,5 meses (6-29 meses)</p>
--	---

TABLA 4. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA ESTA REVISIÓN SISTEMÁTICA

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Veras-Castillo 2013	?	!	+	X	?	X	-	!
	Huang 2010	?	!	?	?	?	X	-	!
	Le Louarn 2008	?	!	?	-	?	X	-	!
	Planas 1997	?	!	?	?	?	?	X	!
	Planas 2001	?	!	?	?	?	?	X	!
	Caffee 1994	?	!	?	?	?	?	-	!
	Reid 2005	X	!	?	?	?	!	-	!

<p>Domains:</p> <p>D1: Bias due to confounding. D2: Bias due to selection of participants. D3: Bias in classification of interventions. D4: Bias due to deviations from intended interventions. D5: Bias due to missing data. D6: Bias in measurement of outcomes. D7: Bias in selection of the reported result.</p>	<p>Judgement</p> <p>! Critical X Serious - Moderate + Low ? No information</p>
--	--

La evaluación del riesgo de sesgo consideró la totalidad de estudios con riesgo crítico, lo anterior explicable dado el diseño observacional de la mayoría de estos y la posibilidad del investigador de seleccionar según su criterio el tipo de manejo a usar en cada caso.

12. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática de la literatura se enfocó en el estudio de la evidencia clínica que permitiese evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento médico no quirúrgico para la contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento cosmética. Por lo cual, la búsqueda de evidencia pretendía encontrar estudios clínicos con adecuado diseño y nivel de evidencia para responder la pregunta de investigación.

La aplicación de criterios de selección a las referencias exploradas permitió seleccionar un total de 7 estudios clínicos distribuidos en igual cantidad de referencias en las bases de datos evaluadas. El grueso de dichos estudios se caracterizó por evaluar desenlaces de interés en mujeres adultas con contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento (definida según la clasificación de Baker). La mayoría de los estudios disponibles respecto al tratamiento de esta condición típicamente optan por manejo quirúrgico de la misma mediante capsulectomía / capsulotomía abierta/re-posicionamiento del implante, no desprovistas de una alta tasa de recidiva y complicaciones como neumotórax, lesión muscular, sangrado, infección y/o ruptura de la prótesis (41;42).

La contractura capsular es una complicación ligada al mismo momento de la invención de los implantes mamarios, con significativo impacto psicológico y emocional en la paciente que la padece, así como alto nivel de insatisfacción en el cirujano tratante.

Se han investigado múltiples opciones terapéuticas no quirúrgicas como medida de salvamento alternativo, con numerosos estudios prometedores en animales, no obstante, pocos reproducidos en estudios que involucren humanos sometidos a mamoplastia de aumento cosmética. Por lo anterior, el hallar una opción terapéutica no invasiva se transforma en un ideal hasta ahora no completamente dilucidado.

Se han planteado diferentes enfoques respecto a la diana terapéutica; Veras-castillo y col. (35) plantean el componente fibrilar y celular de la cápsula como escenario clave para la búsqueda de opciones de manejo como la Pirfenidona, agente antifibrótico que en el contexto de una contractura fibrótica derivada de un proceso inflamatorio reactivo peri-implante (43;44;45) resulta ser de mucha utilidad, como es reportado en un ensayo clínico controlado donde se emplea la Pirfenidona logrando mejoría variable en la totalidad de participantes con reversión de la CCM a un estado clínico y ultrasonográfico de remisión completa en el grueso de las pacientes y con una mínima tasa de recidiva en el seguimiento a 6 meses (35).

Otros autores postulan la modulación del componente inflamatorio como piedra angular del tratamiento temprano de la CCM (46;47), para lo cual se propone la capacidad de medicamentos antagonistas de receptores de leucotrienos como el Zafirlukast para la modulación del sistema inmune a través de la interacción con mediadores celulares relacionados en el proceso inflamatorio e interacción con el miofibroblasto (16;51), célula aparentemente causal de la producción excesiva de colágeno y depósito de matriz extracelular (52), lo anterior posiciona a los antagonistas de los receptores de leucotrienos como opción terapéutica en el manejo de estadios tempranos de CCM dada la favorable respuesta evidenciada en algunos estudios como lo expone Reid y col. quienes reportan 75,7% de respuesta completa/parcial con el uso de Zafirlukast por un periodo mínimo de 6 meses y mantenimiento promedio del 82,9% a 16,5 meses. Mazzocchi y col. (40) reafirman la capacidad del Zafirlukast para reducir la CCM, con efectos sobre la cápsula que se mantienen en el tiempo al menos 12 meses posterior al no consumo del medicamento, planteando el uso de ciclos repetitivos del mismo por periodos adicionales a la finalización del esquema terapéutico inicial con el fin de prolongar sus efectos en el tiempo.

No obstante el uso de antagonistas de receptores de leucotrienos no deja de ser una opción controvertida, dado su perfil de seguridad, no carente de posibles complicaciones menores como son reportadas por Huang y col, dentro de las que resaltan cefalea, síntomas gripales, dolor abdominal y dispepsia (48) sumadas a otras de rara aparición,

pero no por ello subestimables, como el síndrome de Churg-Strauss y la toxicidad hepática en algunos estudios reportadas con el uso de Montelukast (49).

Dentro de las opciones que adicionalmente redundan en la teoría inflamatoria de la CCM y en la posibilidad de modularla en estadios tempranos (< 3 meses) se encuentran la mezcla de diclofenaco/epolamina de aplicación transdérmica planteada por Leluarn y col. (34) que como tratamiento anti-ciclooxigenasa tipo 2, ha demostrado regresión de la enfermedad hasta del 68% de las pacientes que se encontraban en estadio I según la clasificación de Baker, y hasta 32% de aquellas que se encontraban en clasificaciones II - IV de la misma. El uso de ultrasonido pulsado se plantea como una opción costo efectiva que resulta en 83% de mejoría en estadios II - IV de Baker según describen Planas y col. (38;39) evidenciando disminución de la CCM en al menos un estadio dentro de esta misma clasificación. Finalmente se encuentra descrito por Caffee y col. (50) el uso percutáneo intracapsular de Triamcinolona en mujeres con CCM refractaria a capsulotomía cerrada y con enfermedad lo suficientemente sintomática como para requerir capsulotomía abierta en caso de fallar el tratamiento médico; los resultados de dicho estudio no resultaron prometedores a la luz de las frecuentes complicaciones y baja tasa de éxito reportadas, con ausencia posterior de reportes que hagan alusión al uso de este medicamento en mujeres con contractura capsular mamaria posterior a mamoplastia de aumento cosmética.

Expuesto lo anterior, y teniendo en la cuenta el riesgo crítico de sesgo resultado de la evaluación de la totalidad de estudios, es posible concluir no es viable obtener resultados fidedignos respecto a la eficacia y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento médico planteadas para la CCM; esto debido al diseño observacional de la mayoría de los estudios que cumplieron los requisitos de inclusión de la revisión, y la posibilidad del investigador elegir a libre albedrío el tipo de manejo a usar en cada caso de contractura capsular. No obstante, pese a las limitaciones descritas se pudo evidenciar la tendencia de cada una de las intervenciones respecto a falla terapéutica, recaída y efectos secundarios.

Se concluye que es necesaria la realización de estudios futuros que cumplan con los requisitos de estandarización, ejecución y seguimiento necesarios con el fin de disminuir

el riesgo de sesgo, que a su vez permitan la extracción de conclusiones veraces respecto a la eficacia y seguridad de las diferentes opciones de manejo médico de la CCM así como sus posibles riesgos y tasas de recidiva a mediano y largo plazo.

13. RECOMENDACIONES FINALES

La eficacia y seguridad combinada de las diferentes opciones de tratamiento no quirúrgico en pacientes con CCM posterior a mamoplastia de aumento cosmética no pudo ser establecida debido a ausencia de estudios clínicos aleatorizados controlados así como la ausencia de grupo control en los estudios observacionales y ensayos clínicos reportados a la fecha, no fue posible analizar de manera combinada dichos desenlaces. Los estudios evaluados fueron considerados en su totalidad con riesgo de sesgo crítico. Se sugiere evaluar dichos desenlaces de interés de manera estandarizada en investigaciones futuras en el tema.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Nahabedian, Maurice Y. Round Form-Stable Breast Implants: Diagnosis and Management of Complications. *Plast Reconstr Surg.* 2019, vol. 144, no 1S, p. 73S-81S.
2. Adams WP- Capsular contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg.* 2009;36:119–126, vii.
3. Adams WP, Mallucci P. Breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:597e–611e.
4. Berry MG, Cucchiara V, Davies DM. Breast augmentation: Part II. Adverse capsular contracture. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:2098–2107.

5. Maxwell GP, Gabriel A. Non-cross-linked porcine acellular dermal matrix in revision breast surgery: Long-term outcomes and safety with neopectoral pockets. *Aesthet Surg J.* 2014;34:551–559.
6. Maxwell GP, Gabriel A. Acellular dermal matrix for reoperative breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:932–938.
7. Hester TR Jr, Ghazi BH, Moyer HR, Nahai FR, Wilton M, Stokes L. Use of dermal matrix to prevent capsular contracture in aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(Suppl 2):126S–136S.
8. Baker JL Jr. Classification of spherical contractures. Paper presented at: Aesthetic Breast Symposium; November 23–26, 1975; Scottsdale, Ariz.
9. Baker JL Jr. Augmentation mammoplasty. In: *Proceedings of the Symposium of the Educational Foundation of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, and the American Society for Aesthetic Plastic Surgery.* St. Louis: Mosby; 1978.
10. Little G, Baker JL Jr. Results of closed compression capsulotomy for treatment of contracted breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg.* 1980;65:30–33.
11. Spear SL, Baker JL Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96:1119–1123; discussion 1124.
12. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1808–1819.
13. 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;117:757–767; discussion 768–772.
14. Tebbetts JB. “Out points” criteria for breast implant removal without replacement and criteria to minimize reoperations following breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114:1258–1262.

15. Dickson John K, Gorman Mark Palmer John. The V–Y capsulotomy release for correcting capsular contracture. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2015, vol. 68, no 12, p. 1768-1769.
16. Schlesinger SL, Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, Heck R. Zafirlukast (Accolate): a new treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J* 2002;22 (4): 329-36.
17. Wan, Dinah; Rohrich, Rod J. Revisiting the management of capsular contracture in breast augmentation: a systematic review. *Plastic and reconstructive surgery*, 2016, vol. 137, no 3, p. 826-841.
18. Liu Xing et al. Comparison of the postoperative incidence rate of capsular contracture among different breast implants: a cumulative meta-analysis. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no 2.
19. Samargardi Osama A et al. Antibiotic irrigation of pocket for implant-based breast augmentation to prevent capsular contracture: a systematic review. *Plastic Surgery*, 2018, vol. 26, no 2, p. 110-119.
20. Headon, Hannah; Kasem, Abdul; Mokbel, Kefah. Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg*. 2015; vol. 42, no 5, p. 532.
21. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, Oefelein MG, Brown MH. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:1165–1172.
22. Sood, Aditya, et al. Breast massage, implant displacement, and prevention of capsular contracture after breast augmentation with implants: a review of the literature. *Eplasty*, 2017, vol. 17.

23. Piña Martínez V, Castro Sierra A. Factores etiológicos implicados en la contractura capsular en mamoplastia de aumento estética: estudio prospectivo observacional. *Cir. plást. iberolatinoam.* 2016; 42(1), 13-20.
24. Calobrace, M. Bradley, et al. Risk factor analysis for capsular contracture: a 10-year Sientra study using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2018; vol. 141, no 4S, p. 20S-28S.
25. Chong, Simon J.; Deva, Anand K. Understanding the etiology and prevention of capsular contracture. *Clin Plast Surg*, 2015, vol. 42, p. 427-36.
26. Hidalgo David A.; Spector Jason A. Breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2014, vol. 133, no 4, p. 567e-583e.
27. Namnoum JD, Moyer HR. The role of acellular dermal matrix in the treatment of capsular contracture. *Clin Plast Surg.* 2012 Apr;39(2):127-136. Doi: 10.1016/j.cps.2012.02.005. PubMed PMID: 22482354.
28. Eulufi, Alex, et al. Mamoplastia de aumento: ¿ en qué estamos hoy?. *Contacto Científico*, 2017, vol. 7, no 4.
29. Henriksen TF, Hölmich LR, Fryzek, JP, Friis S, McLaughlin JK, Høyer A. P, Olsen JH. Incidence and severity of short-term complications after breast augmentation: results from a nationwide breast implant registry. *Annals of plastic surgery*, 2003; 51(6), 531-539.
30. Puskas, Judit E.; Luebbbers, Matthew T. Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants?. *Wiley Interdisciplinary Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2012, vol. 4, no 2, p. 153-168.
31. Iwuagwu FC, Frame JD. Silicone breast implants: complications. *British journal of plastic surgery*, 1997, vol. 50, no 8, p. 632-636.
32. Leite, Luís Pereira; SÁ, Inês Correia; Marques, Marisa. Etiopatogenia e Tratamento da Contractura Capsular Mamária. *Acta Med Port*, 2013, vol. 26, no 6, p. 737-745.

33. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Medical Devices (Auckland, NZ)*, 2013; 6, 211.
34. Le Louarn C, Buis J, Auclair E. Flector tissugel used to treat capsular contracture after breast augmentation surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:453-8.
35. Veras Castillo, ER et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: Association of TGF- β polymorphisms. *Annals of plastic surgery*, 2013, vol. 70, no 1, p. 16-22.
36. Sconfienza LM, Murolo C, Callegari S, Calabrese M, Savarino E, Santi P, et al. Ultrasound-guided percutaneous injection of triamcinolone acetonide for treating capsular contracture in patients with augmented and reconstructed breast. *Eur Radiol*. 2011;21:575-81.
37. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105-114.
38. Planas J, Migliano E, Wagenfuhr J Jr, Castillo S. External ultrasonic treatment of capsular contractures in breast implants. *Aesthetic Plast Surg*. 1997;21(6):395-397.
39. Planas J, Cervelli V, Planas G. Five-year experience on ultrasonic treatment of breast contractures. *Aesthetic Plast Surg*. 2001;25(2):89-93.
40. Mazzocchi M, Dessy LA, Alfano C, Scuderi N. Effects of zafirlukast on capsular contracture: long-term results. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(4):935-944.
41. Young VL. Guidelines and indications for breast implant capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:884-891.
42. Moufarrege R, Beauregard G, Bosse JP, Papillion J, Perras C. Outcome of mammary capsulotomies. *Ann Plast Surg* 1987;19:62.

43. Dolores W, Rainer C, Niederegger H, et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmunity*. 2004;23:81Y91.
44. Ulrich D, Lichtenegger F, Eblenkamp M, et al. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, aminoterminal propeptide of procollagen type III, and hyaluronan in sera and tissue of patients with capsular contracture after augmentation with Trilucent breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114:229Y236.
45. D'Andrea F, Nicoletti GF, Grella E, et al. Modification of cysteinyl leuko-triene receptor expression in capsular contracture. *Ann Plast Surg*. 2007;58: 212Y214.
46. Kuhn A, Singh S, Smith PD, et al. Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-A1 and TGF-A2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg*. 2000;44):387Y391.
47. Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, et al. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg*. 1992;28:354Y362.
48. Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J*. 2010;30(3):404-408.
49. Baker JL. Commentary: investigation of accolate and singulair for treatment of capsular contracture yields safety concerns. *Aesthet Surg J*. 2003;23(2):101.
50. Caffè HH. Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(6):824-828.
51. Baker JL Jr, Chandler ML, LeVier RR. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1981;68:905-911.
52. Moufarrege R, Beauregard G, Bosse JP, Papillion J, Perras C. Outcome of mammary capsulotomies. *Ann Plast Surg* 1987;19:62.

ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CONTRACTURA CAPSULAR SEGÚN CLASIFICACIÓN DE BAKER (33)

Grado	Descripción
I	Seno blando, implante no palpable
II	Seno tenso, implante palpable pero no visible.
III	Seno endurecido, implante palpable y visible
IV	Seno de consistencia dura, con deformidad y dolor, implante claramente visible y palpable.

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PALABRAS CLAVE PARA LAS BASES DE DATOS PUBMED / EMBASE / LILACS

(((((((((breast augmentation) OR treatment) OR ultrasound) OR leukotriene antagonists) OR corticosteroid) OR anti inflammatory) OR antibiotics) OR pirfenidone) AND capsular contracture.

ANEXO 3. FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS

Herramienta para valoración de estudios científicos. Rico-Mendoza A, Porrás-Ramírez C. Universidad del Bosque. Bogotá D.C., 2010

Estudios de Cohortes:

Plantilla de lectura crítica N° 3 Estudios de Cohortes				
Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio formato Vancouver)			Criterios de evaluación.	A: Se cumple adecuadamente.
Investigación Sobre:			Indique en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios.	B: Se cumple parcialmente
Pregunta número:			¿En que medida se cumple el criterio?	C: No cumple adecuadamente
Evaluado por:				D: No se cumple
Sección 1				Comentarios

VALIDEZ INTERNA			
A	B	C	D
Autor	Título	Revista	Resumen

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS					
1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en término de paciente, intervención, comparación y Resultado (Outcomes)	¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos o sujetos con distintos grados de exposición o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes pronósticos?	¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron (En cada una de las ramas)?	¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?	¿Qué porcentaje de individuos o de cohortes reclutados en cada rama abandonaron el estudio antes de finalizar?	¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?

EVALUACIÓN				
1.7	1.8	1.9	1.10	1.11
¿Los resultados finales están claramente definidos?	¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?	Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?	¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?	¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el

				método de evaluación es válido fiable?
--	--	--	--	--

FACTORES DE CONFUSIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
1.12	1.13
¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?	¿Se ha identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿se ha realizado un modelo de análisis multivariante?

EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO			
1.14	2.1	2.2	2.3
¿Se presentan los intervalos de confianza?	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? codifique la respuesta con ++,+,-	Teniendo en cuenta condiciones clínicas su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?	¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población diana de la guía?

Estudios Transversales:

Herramienta para valoración de estudios científicos. Rico-Mendoza A, Porrás-Ramírez C. Universidad del Bosque. Bogotá D.C., 2010

Adaptado de: Berra S y col. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. Gac Sanit [revista en la Internet]. 2008 Oct [citado 2010 Mar 24] ; 22(5): 492-497. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112008000500015&lng=es y de Scottish Intercollegiate Guidelines Group. A guideline developer's handbook.

Dimensiones	Preguntas	Seleccione con una X el ítem					
		El ítem se logra	MB	B	R	M	NI
a. Pregunta u objetivo de investigación		Muy Bueno	Bueno	Regular	Malo	Ni idea	No Aplica
b. Participantes	1. En la formulación de la pregunta o del objetivo se menciona adecuadamente la población de estudio.						
	2. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes así como las fuentes y los métodos de selección (p. ej. probabilístico, aleatorio)						
	3. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio.						
	4. La población de estudio, definida por los criterios de selección, contiene un espectro adecuado de la población de interés. Considerar en qué medida la población de estudio es representativa de toda la población de interés (población general, de escolares, etc.). Observar si grupos específicos dentro de esa población de estudio (p. ej., por nivel de instrucción o de formación, por ocupación, por país de procedencia, etc.) están proporcionalmente representados. Si el estudio se realiza en usuarios para luego inferir los resultados a una población mayor, este punto no está bien cubierto.						
	5. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio.						
	6. Se informa del número de personas potencialmente elegibles, las inicialmente seleccionadas, las que aceptan y las que finalmente participan o responden. Si se comparan grupos, se indica esta información para cada grupo.						
	<i>En resumen, la muestra es adecuada y similar a la población base, minimizándose la probabilidad de sesgo de selección.</i>						
c. Posibilidad de comparar entre los grupos estudiados <i>Si no se comparan grupos, responder "no aplica" a cada enunciado de esta dimensión</i>	7. Las características de los grupos que se comparan están bien descritas. Si se estudia un problema de salud, deben describirse los grupos por características sociodemográficas y otras variables que podrían modificar los resultados.						
	8. Las poblaciones de origen de los participantes de cada grupo son semejantes. Según la selección, ambas poblaciones tienen características similares, de tal manera que sean comparables en todo, excepto en el factor de estudio o de clasificación en uno u otro grupo.						
	9. Se utilizaron las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos y se midieron las mismas variables en todos los grupos						
	10. No se produjeron pérdidas (por falta de medición, abandono, migración, etc.) que afecten a una parte de la muestra. Arbitrariamente, se podría considerar alta una pérdida del 20% de la muestra. Las pérdidas no deben afectar el tamaño muestral mínimo necesario y sus causas y magnitudes (diferencias de pérdidas entre grupos menor 5%) no deben ser diferentes entre los grupos.						
	<i>En resumen, los grupos estudiados son comparables; minimizándose la probabilidad de sesgo de selección.</i>						
d. Definición y medición de las variables principales	11. Se exponen claramente cuáles son las variables de exposición/intervención, resultado, confundidoras o modificadoras.						
	12. Las variables principales tienen una adecuada definición conceptual (teórica) y operacional (escala de medición, sistema de clasificación, criterios diagnósticos, etc.).						
	13. Los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron) se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron).						
	14. Las técnicas de medición y recolección de las variables principales se describen suficientemente, son adecuadas y –si aplica– son las mismas para los grupos. Considerar la posibilidad de sesgos de memoria (alguno de los grupos puede recordar mejor algo del pasado) o del entrevistador (por conocimiento de la exposición/intervención o del problema de salud). Considerar si quienes recogieron la información fueron entrenados cuando fuera necesario. Contemplar si hubo control de calidad de los datos primarios.						
	<i>En resumen, la medición y la recolección de las variables principales se realizó de forma adecuada; minimizándose la probabilidad de sesgos de información.</i>						

e. Análisis estadístico y confusión	15. El análisis estadístico fue determinado desde el inicio del estudio (no post-hoc).					
	16. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas.					
	17. Se trataron correctamente las pérdidas de participantes, datos perdidos u otros efectos del diseño de la muestra (diferentes probabilidades de selección) o de la exclusión de casos para algunos análisis.					
	18. Se tuvieron en cuenta los principales elementos de confusión posibles en el diseño y en el análisis. En el diseño deberían incorporarse variables teóricamente asociadas o determinantes del problema estudiado. En el análisis, la estimación del resultado principal debería estratificarse o ajustarse por esas variables.					
<i>En resumen, el análisis es adecuado y se minimiza la posibilidad de confusión.</i>						
f. Resultados	19. Se incluyen resultados de todos los participantes y se indica el número de datos no disponibles.					
	20. Se presentan los resultados planteados en los objetivos y todos los de interés, de manera clara y comprensible.					
	21. Se presentan medidas brutas y ajustadas, indicando las variables por las que se ajustan los resultados y justificando cuáles se incluyeron (o no) en el análisis.					
	22. Se presentan estimaciones de la significación estadística de las diferencias entre grupos (p. ej. valores de p) o de la precisión de los resultados (p. ej. intervalos de confianza).					
<i>En resumen, los resultados están bien descritos, son útiles y precisos.</i>						
g. Conclusiones	23. Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio					
	24. Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos					
	25. Los resultados de este estudio pueden extrapolarse a la población de interés de la presente revisión. Analizar similitudes y diferencias de ambas poblaciones (la del estudio y la de interés del lector) considerando el contexto espacial y temporal (p. ej. la prevalencia de la exposición) los criterios de inclusión, la definición y la medición de la exposición/intervención y el resultado, el nivel de confianza de las estimaciones, etc.					
	26. La discusión explica eventuales extrapolaciones y considera las implicancias de la aplicación de los resultados, los beneficios, la seguridad y los costos de su aplicación.					
<i>En resumen, los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto en que interesa aplicarlos.</i>						
h. Conflicto de intereses	27. Se menciona la fuente de financiación del estudio o los autores declaran la existencia o ausencia de conflictos de intereses.					
<i>En resumen, los conflictos de intereses no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio.</i>						
i. seguimiento (sólo aplicable para series de casos y estudios antes-después)	28. Se indica el periodo de seguimiento.					
	29. Se produjeron pérdidas (anotar el número).					
	30. Se indican las características de las pérdidas.					
	31. Las pérdidas fueron similares en todos los grupos.					
<i>En resumen, el seguimiento es adecuado.</i>						
VALORACIÓN SUMARIA:						
De la validez interna. Considerar las dimensiones b-e para definir si el diseño del estudio permite minimizar los sesgos y el efecto de confusión		Alta	Media	Baja		
De la validez externa. Considerar las preguntas 25 y 26 para definir si los resultados son generalizables a la población y contexto en que interesa aplicarlos						
Global de la calidad del estudio. La calidad de la evidencia aportada por el estudio es (b)**						
<p>Así bien la definición de confusión implica una relación causal, se utiliza este término para indicar la necesidad de tener en cuenta otras variables que pueden modificar el estimador de la asociación estudiada.</p> <p>(b)** Como orientación, la calidad del estudio se puede considerar ALTA si la mayoría de los enunciados resumen se responden como «muy bien» o «bien»; MEDIA si la validez interna es calificada como «MEDIA», o la mayoría de los enunciados resumen se responden como «bien» o «regular», y BAJA si la validez interna es calificada como «BAJA», o la mayoría de los enunciados de resumen se responden como «regular» o «mal».</p>						