

Los hidrogeles de carboxi-metil-celulosa (CMC) para el llenado de implantes mamarios. Nuestra experiencia desde hace 15 años

H Arion*

9, boulevard de Strasbourg, 83000 Toulon, Francia

(Recibido el 7 de junio de 2000, aceptado el 24 de noviembre de 2000)

Resumen

El autor da a conocer su experiencia de laboratorio y quirúrgica de 15 años en la utilización de implantes mamarios prellenados con un gel de carboxi-metil-celulosa (CMC) puesto a punto en 1984. Aporta los exámenes de laboratorio y sus resultados. Realiza un análisis clínico retrospectivo que incluye 380 casos desde 1984. Concluye sobre el futuro de los implantes de mama condicionados por la fabricación de envolturas cada vez más confiables que contienen un gel de llenado no tóxico, viscoelástico, biodegradable y estable en el largo plazo. © Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

hidrogel / implantes mamarios

Después de 35 años de ejercicio, podemos resumir nuestra experiencia sobre los implantes mamarios en el *cuadro I*.

Entre 1965 y 1970 utilizamos implantes que se podían llenar con suero fisiológico, que pusimos a punto en 1965 y aplicamos a 420 pacientes.

Abandonamos progresivamente estos implantes llenados con suero fisiológico a partir de 1970, por las siguientes razones:

- fugas causadas por la válvula de llenado y la técnica de fabricación de la época [1];
- mala adaptación del continente al contenido (pliegues);
- duración prolongada de la intervención;
- riesgos de infección en función de múltiples manipulaciones durante la operación.

A partir de 1970 utilizamos en 840 pacientes exclusivamente implantes prellenados con geles de silicona, los que dieron mejores resultados.

Pero a partir de la década de 1980 nos dimos cuenta de que había un número creciente de complicaciones locales a largo plazo: rupturas intracapsulares rara vez diagnosticadas y

* Correspondencia y copias aparte.

Dirección e-mail: henri.arion@mageos.com (H. Arion)

Cuadro I - Experiencia del autor

<i>Tipos de implantes mamarios</i>	<i>Número de pacientes por período</i>
Llenados con suero fisiológico	
Prellenados con gel de silicona	
Prellenados con gel CMC	
Prellenados con suero fisiológico	

CMC: carboxi-metil-celulosa

a veces fisuras extracapsulares con presencia de tumores por cuerpo extraño [2] en el tejido mamario, muscular o subcutáneo vecinos al implante, como consecuencia de fugas de gel de silicona.

Después de una veintena de reintervenciones cuyos resultados post-operatorios fueron aleatorios, decidimos en 1983 estudiar otro producto de llenado, inofensivo, biodegradable y fácilmente eliminable. Nuestra elección se inclinó por un gel de carboxi-metil-celulosa (CMC) disuelto en suero fisiológico.

Vamos a examinar las razones de esta elección, los exámenes de laboratorio y nuestra experiencia quirúrgica sobre 380 casos observados desde 1984, 90% de ellos indicaciones estéticas y 10% de ellos indicaciones de cirugía reparadora.

Después de 1995, los geles de CMC fueron prohibidos y sometidos, en Francia, a pruebas complementarias para autorizar la fabricación destinada a la exportación. Esta investigación fue solicitada a un laboratorio independiente, que concluyó que CMC era inocua para el uso propuesto. Estas pruebas confirmaron lo que habíamos afirmado diez años antes.

CARBOXI-METIL-CELULOSA

La CMC es un polisacárido celulósico carboxi-metilado con cierto grado de sustitución de los radicales hidroxilo.

La CMC es soluble en agua o en suero en cualquier proporción, transparente en solución y de peso molecular cercano a 10.000.

Los geles obtenidos son geles físicos, sin *cross-linking*, es decir, cuya viscosidad depende esencialmente de la concentración.

La viscosidad de estos geles es también estable en el tiempo.

Sus propiedades osmóticas siguen la ley termodinámica de Van t'Hoff.

Su presión oncótica es baja.

La estabilidad molecular es buena en medio hídrico a temperaturas de 10 a 130° C para un amplio pH (2 < pH < 10).

No se ha detectado ninguna acción sobre las propiedades físicas de los elastómeros de silicona.

Argumentos de presunción de la inocuidad de la CMC

La celulosa es el hidrato de carbono o polisacárido proveniente de la fotosíntesis más abundante en la naturaleza.

Su conservación y estabilidad, fuera de microorganismos, es legendaria, incluso en medio hídrico salino.

Representa el esqueleto de toda la vida vegetal.

No se le ha atribuido nunca toxicidad.

Los apósitos celulósicos en contacto con las heridas tienen la mejor reputación de tolerancia. ¡Ochenta por ciento del polvo que respiramos durante toda nuestra vida está compuesto de celulosa!

Argumentos objetivos sobre la inocuidad de la CMC

Determinados hilos de sutura celulósicos (hilo de lino) no han mostrado jamás intolerancia con los tejidos vivos.

La metil-celulosa es vector de colirios [3].

La industria farmacéutica ha utilizado polisacáridos en muchos medicamentos y como sucedáneos de plasma sanguíneo [4-6].

Los contados casos de alergia publicados son discutibles y excepcionales.

Se utiliza la CMC en inyección intraperitoneal para evitar adherencias mesentéricas.

ESTUDIO EXPERIMENTAL

La experimentación fue realizada en dos tiempos:

- una primera experimentación global de base, realizada en 1984;
- la segunda experimentación dio lugar a varias pruebas complementarias para la homologación europea (marcado CE), y fue realizada entre 1995 y 1998.

Pruebas globales de 1984

Se trataba de demostrar la inocuidad general de la CMC en el animal.

Se aplicaron en conejos inyecciones de gel CMC al 4% en suero fisiológico con dosis crecientes, de 1 a 10% del peso del animal, por inyección subcutánea abdominal: ¡ el equivalente a 6 kg de gel en una mujer de 60 kg!

Los resultados se presentan en el *cuadro II*.

En un plano general, el aumento de peso fue comparable con el de los animales testigo.

En el plano local, se observó un edema reaccional que aumentaba notablemente el volumen de la inyección. Su

Cuadro II - Resultados de la inyección subcutánea de gel CMC en el conejo.

<i>Cantidad inyectada de gel CMC al 4% (en gramos)</i>	<i>Reacción local en 8 días</i>	<i>Reacción general en 8 días</i>	<i>Reacción sobre la descendencia en un año</i>
20	ninguna	ninguna	ninguna
50	edema leve	ninguna	ninguna
100	edema	ninguna	ninguna
200	edema importante	inapetencia	ninguna

CMC: carboxi-metil-celulosa

desaparición tuvo lugar espontáneamente en pocos días, de acuerdo al volumen de la inyección.

En el plano anatomopatológico, durante el primer mes se observó un aflujo macrofágico importante. Durante el segundo mes se observó la desaparición de los macrófagos y su reemplazo por una leve fibrosis cicatricial. Después del sexto mes, ya no eran observables las lagunas de inyección. No podía objetivarse ninguna diferencia microscópica entre la zona de inyección y los tejidos vecinos.

Más allá de las extrapolaciones necesarias para el laboratorio, hay que destacar que la inyección subcutánea de una dosis de gel de CMC al 4% equivalente a la 100ma parte del peso del animal, en una sola vez (lo que corresponde en la realidad clínica a la ruptura de una prótesis mamaria), no ha puesto jamás en evidencia toxicidad alguna de la CMC por vía subcutánea.

Se realizaron por vía intravenosa inyecciones con dosis crecientes de 10 cm³ a 50 cm³ del mismo gel (CMC al 4%), utilizando la vena de la oreja del conejo.

Los resultados se presentan en el *cuadro III*.

Pruebas particulares de 1996

La biodegradabilidad de los hidrogeles es función de su modo de preparación, grado de sustitución y polimerización. Al contrario de determinados hidrogeles químicos poco o nada degradables, la CMC es biodegradable en compuestos de baja gradiente energética (glucosa en beta, después CO₂ y H₂O).

Adjuntamos aquí los extractos de las conclusiones de la cuenta oficial realizada para el Ministerio de Salud francés por los laboratorios LEMI (Technopole Martillac, Francia). Los exámenes más significativos se resumen en el *cuadro IV*.

Hay que añadir que el estudio de mutagenicidad y de alteraciones cromosómicas resultó negativo.

La conclusión del laboratorio LEMI es la siguiente: "La CMC es un compuesto semi-sintético que se presenta desprovisto de toxicidad".

Es particularmente interesante para el llenado de implantes mamarios.

El producto final de degradación es la glucosa.

Cuadro III - Resultados de la inyección intravenosa de gel CMC en el conejo.

<i>Cantidad de gel (CMC 4%) inyectado en intravenosa (mL)</i>	<i>Signos clínicos inmediatos</i>	<i>Signos clínicos a un mes</i>
1	ninguno	ninguno
10	ninguno	ninguno
50 (inyección en menos de 10 segundos)	muerte por embolia cerebral (midriasis inmediata)	

CMC: carboxi-metil-celulosa

Cuadro IV - Resultados de los análisis de tolerancia celular (laboratorio LEMI)

	Resultados
citotoxicidad	nula
toxicidad aguda	nula
irritación dérmica	nula
sensibilización	nula
hemocompatibilidad	nula
mutagenicidad	nula

Estabilidad en el tiempo, osmosis e influencia sobre la envoltura del implante

A pesar de que la celulosa tiene reputación de buena estabilidad química en medio hídrico salino a lo largo del tiempo, a partir de 1983 hemos querido verificarlo y para ello hemos estudiado las propiedades osmóticas de la pared del implante en presencia del hidrogel CMC.

Estabilidad en el tiempo

Se realizaron varias experiencias. En las condiciones normales (20° C, presión atmosférica, medio estéril) la viscosidad (medida por el tiempo de escurrimiento) y el aspecto físico del hidrogel no cambiaron en tres años.

En experiencias de envejecimiento artificial (15 días a 2 bars y a 120° C), no se observaron diferencias significativas (error relativo admitido en las manipulaciones y mediciones: 3%).

Cabe destacar, en cambio, que las radiaciones beta o gamma (5 a 10 kGy) son muy activas sobre las propiedades físicas de los geles CMC. Producen licuefacción de los geles. Esta sola constatación excluye cualquier esterilización mediante radiaciones.

Propiedades osmóticas

A pesar de que los tiempos de transferencia con las membranas de silicona elastómero son relativamente prolongados, resulta sorprendente

constatar un paso osmótico con una importante rigidez dieléctrica, del orden de varios megaohmios por cm^2 . No hay por lo tanto transferencia iónica de agua ni de sal. El paso del agua, bajo forma molecular, se hace muy claramente en función de las diferencias de concentraciones de sal disuelta. Si bien este paso es evidente en un implante lleno de suero sumergido en un baño de agua desmineralizada (1 a 2 mg/h/dm^2), ya no es significativo en un baño de suero para los implantes de suero ni para los implantes de suero hidrogel.

Este experimento preciso nos ha convencido de no disminuir la proporción de cloruro de sodio en el suero con el objetivo eventual de compensar la presión oncótica base de la CMC.

Hay que destacar que la osmosis ya no está en cuestión cuando existe una fuga del implante. La CMC libre en la cavidad quirúrgica determina una afluencia acuosa cuya aparición obedece a un fenómeno diferente, por cuanto ya no hay membrana. Este fenómeno marca el carácter muy hidrófilo de la CMC. Es por ello que el aumento de volumen, clínicamente detectable, es patognómico de fuga.

Influencia sobre la envoltura

Incluso en concentraciones considerables de CMC en el implante, nos ha sido imposible encontrar trazas de CMC en el agua de los baños de remojo. Las pruebas mecánicas (estiramiento, carga de ruptura, módulo de Young) siguieron idénticas. Ello lleva a deducir que la CMC no tiene ninguna afinidad química o física con la pared del implante.

Las pruebas de martilleo-deformación en un pliegue, que explican por lo general el porcentaje de fugas en los implantes con suero, son casi imposibles de realizar en una membrana de silicona elastómero en contacto con un gel CMC. Esto podría deberse al carácter extremadamente resbaladizo del gel CMC sobre la pared del implante, que permite un desplazamiento continuo de los sitios de fatiga.

EXPERIENCIA CLINICA

Los implantes mamarios llenados con gel CMC han sido comercializados en Francia desde 1985.

Para nosotros, las indicaciones operatorias eran las mismas que para los otros implantes prellenados.

De manera general:

- la posición retromuscular estaba reservada a las aplasias;
- la posición premuscular se elegía cuando los tejidos glandulares y subcutáneos eran de grosor suficiente;
- la vía de acceso era, a elección de la paciente y del cirujano, submamaria, axilar o transareolar.

Incidentes y complicaciones

Infecciones

No hubo que deplorar ninguna infección en las 380 pacientes operadas.

Fugas y rupturas

Observamos en 1986 y 1987 una decena de rupturas de implantes de hidrogel CMC debido a un defecto de fabricación de la envoltura (despegado del patch).

Si bien esos incidentes fueron, desde luego, negativos, con cambio obligatorio de implantes, nos aportó en cambio mucho en el plano de la experiencia clínica.

En efecto, el despegado de un patch provoca una repartición rápida del contenido del implante.

Observamos por lo tanto en nuestras pacientes lo que ya habíamos observado en el animal. En los ocho días que siguieron al "reventón" se observó un edema reaccional sin ningún otro signo clínico (algo de dolor, sin enrojecimiento, sin temperatura). La paciente inquieta vuelve a consultar para preguntarnos si no cometimos un error en cuanto a la dimensión del implante. El edema reaccional nos ha convencido de la fuga y nos ha permitido volver a intervenir rápidamente. El diagnóstico precoz de "reventón" es una ventaja considerable, que permite evitar la retracción de la cavidad de despegado que se observa en las fugas con implantes de suero fisiológico cuando hay una nueva intervención más tardía [7].

Recordemos aquí que, cuando el contenido de un implante mamario no es degradable (como en el caso de los geles de silicona) o poco degradable (como los ácidos grasos, el aceite de soja u otros), el diagnóstico de "reventón" es tardío y da lugar, bien a reacciones locales retráctiles del mesénquima, o bien a tumores por cuerpo extraño.

La reintervención precoz durante una fuga de CMC es extremadamente simple y puede realizarse con anestesia local, sin estar obligado a rehacer un despegado quirúrgico.

No hemos tenido nunca dificultad para reemplazar estos implantes, tanto desde el punto de vista técnico como psicológico, por cuanto nuestras pacientes siempre han estado ampliamente informadas sobre la posibilidad de una fuga o de una ruptura que traería consigo un cambio de implante, y sobre el carácter benigno de la reintervención.

Hemos podido constatar, por muestra perioperatoria, lo que ya habíamos constatado en el animal: el aflujo macrofágico poco inflamatorio, testigo de la degradación o de la eliminación de la CMC. Ha bastado en todos los casos limpiar la cavidad con suero o con agua oxigenada (a 5 o 10 vol.) y reemplazar el implante para que todo vuelva al orden en dos o tres días.

En dos pacientes, que volvieron para consultar cinco años después de la intervención por un desinflado progresivo de un lado, estuvimos desde luego obligados a rehacer quirúrgicamente la cavidad, que se había retraído en torno a la bolsa vacía del implante. Las paredes de esta cavidad no presentaban ninguna anomalía de grosor, ningún granuloma inflamatorio y ningún tumor por cuerpo extraño [8].

Las rupturas (fuera del defecto de fabricación de 1986) han sido resumidas en el *cuadro V*.

Estos resultados no presentan diferencia significativa en comparación con los informes habituales aceptados en la literatura: aproximadamente 4 a 6% de desinflado a los diez años.

Cuadro V - Recapitulativo de las rupturas y fugas entre 1990 y 1998.

<i>Año</i>	<i>Ruptura accidental o brutal perioperatorio</i>	<i>Fugas a largo plazo y reintervención</i>	<i>Signos clínicos asociados</i>
1990			a menudo ninguna
1995			a veces una molestia dolorosa al movilizar el implante
1998			más evidente en caso de cápsula retráctil

Sin embargo, avances técnicos considerables, sobre todo al perfeccionar la soldadura autógena del patch, ponen en evidencia mucho mejores estadísticas a largo plazo, que resulta prematura publicar.

Es notable que, al contrario de lo que ocurre con los geles de silicona [2, 9], las propiedades mecánicas de la envoltura no se vean afectadas por las soluciones hídricas de CMC.

Cápsulas retráctiles

Hemos observado<:

- tres cápsulas retráctiles en corto plazo (tres a cuatro meses después de la intervención), estadio III de Becker;
- diez cápsulas retráctiles a largo plazo (cuatro a cinco años después de la intervención), estadios III y IV.

Cambiamos los implantes después de ampliar la cavidad quirúrgica.

Esta complicación de los implantes, bastante clásica, nos obliga aquí a entregar nuestra opinión sobre la etiología de las cápsulas fibrosas [10-12].

Después de una larga experiencia, tanto clínica como de laboratorio, parece que la reacción fibroblástica y después fibrocitaria retráctil tengan poca o ninguna relación con el carácter del implante.

Esta reacción podría tener una etiología diferente, según el tiempo de aparición.

Para las cápsulas en el corto plazo

- la insuficiencia del despegado quirúrgico por reacción a una ligera compresión del implante durante la cicatrización;
- el hematoma postoperatorio, aunque muy pequeño (llamado hematoma lenticular), por fagocitosis de los productos de degradación de la fibrina, siempre de evolución fibrocitaria y retráctil, con a veces depósitos cálcicos (es por lo cual hay que ordenar reposo absoluto durante los primeros cuatro a cinco días después de la operación).

Para las cápsulas a largo plazo

- la trasudación de productos de llenado no degradables (*bleeding*) por fagocitosis transfibrocitaria, asociada o no con granulomas inflamatorios;

- la evolución normal de todos los mesénquimas de envoltura de un cuerpo extraño químicamente estable. La cápsula retráctil representa la finalidad natural para establecer una relación superficie-volumen lo más pequeña posible con los tejidos vivos.

CONCLUSION

Después de 35 años de utilización de implantes mamarios, nos encontramos actualmente en nuestro derecho al exigir una confiabilidad máxima de nuestros implantes, tanto a nivel de envolturas como de contenido.

Las complicaciones locales a largo plazo, poco frecuentes pero graves, causadas por fugas de gel de silicona, nos llevaron naturalmente a llenar nuestros implantes con otro producto de llenado: la carboxi-metil-celulosa, disuelta en suero fisiológico.

Después de su aplicación en seres humanos durante 15 años, podemos afirmar que los geles de llenado con CMC representan un avance considerable para la confiabilidad de los implantes mamarios y para la seguridad de nuestras pacientes operadas.

BIBLIOGRAFIA