

CIRUGIA PLASTICA

Volumen 12
Volume

Número 3
Number

Septiembre-Diciembre 2002
September-December

Artículo:

Efecto del dimetilsulfóxido en la
formación de cápsula alrededor de
implantes de silicón en ratas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

Efecto del dimetilsulfóxido en la formación de cápsula alrededor de implantes de silicón en ratas

Dr. Alfredo Meza-Pérez,* Dra. Evelin Cortez Gutiérrez**

RESUMEN

El endurecimiento mamario por contractura de la cápsula alrededor de los implantes de silicón sigue siendo una complicación frecuente de la mamoplastia de aumento. Se han utilizado múltiples tratamientos, pero ninguno ha logrado eliminar el problema por completo. Puesto que el dimetilsulfóxido (DMSO) disuelve los depósitos patológicos de colágena, disminuye la fuerza tensil y preserva las fibras elásticas normales, este trabajo tuvo como objetivo identificar el efecto de esta sustancia en la formación de la cápsula, aplicándolo alrededor de implantes miniatura rellenos de gel de silicón en animales de experimentación. El estudio incluyó 18 ratas de laboratorio a las que se les colocó dos implantes en un bolsillo submuscular en el dorso de cada una (36 en total); en seis se irrigó DMSO, en seis triamcinolona y en seis (grupo control) no se aplicó medicamento. Las biopsias en bloque de implantes y tejidos vecinos de las ratas manejadas con DMSO, a los 30, 45 y 60 días, en comparación con el grupo control, mostraron una significativa disminución del espesor de la cápsula, mínima formación fibroblástica con fibras de colágena uniformes y lineales, así como escasa respuesta inflamatoria, concluyendo que el DMSO en el animal de experimentación es útil para disminuir la formación de cápsula alrededor del implante y que está incluso mínimamente formada, muestra fibras de colágena uniformes y lineales.

Palabras clave: Contractura capsular, implantes de silicón, dimetilsulfóxido.

INTRODUCCIÓN

La gran demanda pública de la cirugía mamaria con fines cosméticos o reconstructivos ha estimulado la utilización de materiales aloplásticos. De no haber sido por

SUMMARY

Mammary hardening due to capsule contracture surrounding silicon implants continues to be a frequent complication of augmentation mammoplasty. Several treatments have been used, but none has succeeded in eliminating the problem completely. Since dimethyl sulfoxide (DMSO) dissolves the pathological deposits of collagen, reduces the tensile strength and preserves the normal elastic fibers, this study was aimed at identifying the effect of this substance in the formation of the capsule, applying it around miniature silicon gel implants in experimental animals. The study included 18 laboratory rats in which two implants on the submuscular pocket of each dorsum were placed (36 total); in six DMSO was irrigated, in six triamcinolone and in six (the control group) no medicine was used. The biopsies in block of implants and adjacent tissues of the rats given DMSO, at 30, 45 and 60 days, in comparison with the control group, showed a meaningful decrease in the thickness of the capsule, minimal fibroblastic formation of uniform and lineal collagen fibers, as well as scarce inflammatory response, concluding that DMSO in the experimental animal is useful in reducing the formation of the capsule surrounding the implant and that if this is even minimally formed the collagen fibers, are uniform and lineal.

Key words: Capsule contracture, silicon implants, dimethyl sulfoxide.

esta presión, la plétora de implantes plásticos que en la actualidad benefician al hombre se hubiera retrasado indefinidamente. Sin embargo y a pesar de su gran utilidad, el engrosamiento y contractura de la cápsula alrededor de los implantes que produce rigidez excesiva de la mama, es la complicación tardía más frecuente y frustrante en la cirugía de aumento mamario.¹⁻³ Ni los mejores cirujanos han logrado eliminarla del todo y ha resistido más de 30 años de investigación clínica y de labora-

* Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital General Dr. Rubén Leñero. Secretaría de Salud del Distrito Federal. SSDF México.

** Jefe del Servicio de Patología. Hospital Juárez. SS. México.

torio. Los análisis estadísticos demuestran que se presenta en el 15% de los casos; sin embargo, se ha encontrado contractura en mayor o menor grado hasta en el 30% de los pacientes.⁴ Aunque la causa exacta de la contractura sigue siendo desconocida, el problema básico parece ser la cicatriz, como se observa en el encapsulamiento de otros cuerpos extraños.

Se han citado varios factores causales posibles,^{5,6} incluidos el hematoma, seroma, tipo de implante,⁷ así como la extrusión o perfusión de partículas de gel de silicón hacia la cavidad mamaria. Entre los tratamientos propuestos para evitar la contractura capsular, destacan una técnica quirúrgica meticulosa, que disminuye al máximo el tejido traumatizado y evita la reacción inflamatoria secundaria; el depósito de esteroides en la bolsa disecada, con el fin de disminuir la respuesta inflamatoria;⁸ la colocación retromuscular del implante;⁹ la utilización de implantes rellenos de solución salina;¹⁰ los implantes revestidos de poliuretano;¹¹ la aplicación de diversos antibióticos, que al parecer reducen la presencia de contractura,¹² y finalmente los ejercicios de desplazamiento, que aparentemente funcionan en el periodo posoperatorio, con el inconveniente de que muchas pacientes no los llevan a cabo en forma adecuada y rutinaria. Cuando se produce finalmente la contractura de la cápsula se puede tratar con técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas. La capsulotomía cerrada es la técnica más utilizada y significa la compresión externa de la mama para producir la fractura de la cápsula; sin embargo, el procedimiento no es completamente benigno y los problemas potenciales incluyen hematoma, asimetría, reacciones inflamatorias y ruptura del implante.¹³ La capsulotomía quirúrgica se recomienda cuando los tratamientos conservadores no han funcionado o cuando existe una recidiva después de varias capsulotomías cerradas.

El dimetilsulfóxido (DMSO) es un solvente industrial derivado de la resina de la madera en el proceso de manufactura del papel; es una sustancia dipolo y ello le confiere características físicas y químicas únicas. Ha mostrado su utilidad en enfermedades de la colágena,¹⁴ atribuyéndole protección del ácido hialurónico y disolución de los depósitos patológicos de colágena, con preservación de las fibras elásticas normales.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del dimetilsulfóxido en la formación de cápsula, aplicándolo alrededor de implantes miniatura rellenos de gel de silicón en animales de experimentación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio en el Departamento de Cirugía Experimental y Bioterio de la Facultad de Medicina

de la Universidad Nacional Autónoma de México, que incluyó 18 ratas blancas adultas Wistar, de 250 ± 20 g, todas completamente sanas y valoradas previamente por veterinario. Se utilizaron 36 prótesis miniatura de silicón rellenas de gel, de superficie lisa, marca Dow Corning,[®] de 6 por 15 mm de diámetro y 3 mm de espesor, nuevas y estériles (*Figura 1*). Los procedimientos quirúrgicos se realizaron con técnica estéril, anestesiando a los animales con éter y 20 mg de ketamina intramuscular. El dorso de la rata se rasuró completamente, haciendo antisepsia de la piel con etanol al 70%, colocando dos implantes en cada animal: uno se ubicó en una bolsa submuscular disecada en la porción superior del dorso y el otro en la porción caudal, teniendo cuidado de no dejar el implante por debajo de la incisión de acceso (*Figura 2*). Se formaron tres grupos de seis ratas uno: en el primer grupo se colocaron las prótesis en la cavidad disecada previa irrigación de 0.5 mL de DMSO; en el segundo la maniobra fue similar, pero con irrigación de 0.5 mL (20 mg) de triamcinolona; en el tercer grupo (control) los implantes se colocaron sin irrigación previa de alguna solución. Los accesos quirúrgicos fueron suturados con puntos simples de nailon 5-0, aplicando pomada con antibiótico en las heridas en el periodo posoperatorio inmediato. Todas las ratas permanecieron en el bioterio bajo las mismas condiciones ambientales, alimentadas higiénicamente y vigiladas por médico veterinario y el propio investigador. Durante el seguimiento ningún animal mostró alteraciones en la cicatrización de la herida, exposición de la prótesis o enfermedad que hiciera que se eliminara del estudio. A los 30 días de observación y después de rasurar la piel, se sacrificó



Figura 1. Prótesis miniatura rellena de gel de silicón, de superficie lisa, de 2 x 1 cm de diámetro, con 4 mm de proyección en el dorso del animal de laboratorio.



Figura 2. A.



Figura 2. B.



Figura 2. C.

Figura 2. A: Animal en el que se muestra el acceso quirúrgico en el dorso y la aplicación de 0.5 mL del medicamento en estudio (DMSO) en la cavidad disecada. **B:** Vista transoperatoria colocando la prótesis en su sitio. **C:** A los 60 días de posoperatorio se observa la prótesis en el dorso del animal de experimentación.

ron al azar a dos animales de cada grupo, extrayendo en bloque biopsias de la piel, prótesis y su cápsula periférica, fijándolas inmediatamente con formol al 4% y colocándolas en frascos rotulados. Dicho procedimiento se repitió a los 45 días con dos ratas de cada grupo y finalmente las últimas biopsias se tomaron a los 60 días de evolución.

En el laboratorio de patología se estudiaron los especímenes microscópica, histológica y morfométricamente, realizando cortes histológicos de las biopsias en forma paralela y perpendicular a la superficie del implante y de la piel (Figura 3). Estas muestras se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson para valorar la fibrosis. También se midió el espesor de las cápsulas con un micrómetro.

RESULTADOS

En el grupo de piezas tratadas con DMSO se pudo observar macroscópicamente una disminución del espesor de la cápsula fibrosa alrededor de los implantes, en comparación con los tratados con triamcinolona e incluso más con los del grupo sin medicamento (Cuadro I).

Los cortes histológicos del grupo control mostraron un infiltrado inflamatorio predominante mononuclear, con macrófagos y proliferación fibroblástica, depósito de fibras de colágena y hemosiderina; esta pared delimitante situada por debajo del músculo estriado se extendía de manera irregular con tabiques gruesos pocos vascularizados que se fueron hialinizando hasta conformar una cápsula delimitante con respuesta inflamatoria crónica inespecífica. Se identificaron algunos focos de respuesta inflamatoria crónica granulomatosa con respuesta gigantomielocelular a cuerpo extraño. La cápsula delimitante en el sitio de colocación del implante fue aumentando su espesor paulatinamente hasta medir 0.8 mm (media 0.825 ± 25) a los 60 días ($p < 0.02$) (Figura 4).

En el grupo tratado con triamcinolona se observó una respuesta inflamatoria con focos de hemorragia, depósitos de fibrina, detritos celulares y focos de necrosis sobre el tejido adiposo, predominando la presencia de leucocitos mononucleares en las muestras iniciales, con disminución gradual de la respuesta inflamatoria y focos de necrosis en las muestras subsecuentes. Los depósitos de fibrina tendieron a desaparecer haciéndose visible la proliferación de fibroblastos, con depósitos extensos de fibras de



Figura 3. Corte perpendicular a la superficie y en bloque de la muestra de tejido, que incluye piel, tejido subcutáneo e implante. Se aprecia macroscópicamente el espesor de la cápsula periférica.

Cuadro I. Espesor de las cápsulas por grupos y días de tratamiento.

			Implante 1	Implante 2
GC	30 días	Rata 1	400 micras	300 micras
		Rata 2	400	350
	45 días	Rata 1	500	500
		Rata 2	600	600
	60 días	Rata 1	900	800
		Rata 2	800	800
TRIAM	30 días	Rata 1	200	200
		Rata 2	300	200
	45 días	Rata 1	400	400
		Rata 2	350	400
	60 días	Rata 1	600	500
		Rata 2	700	600
DMSO	30 días	Rata 1	150	200
		Rata 2	100	100
	45 días	Rata 1	200	300
		Rata 2	200	200
	60 días	Rata 1	400	400
		Rata 2	400	300

GC: Grupo control. TRIAM: Triamcinolona. DMSO: Dimetilsulfóxido.

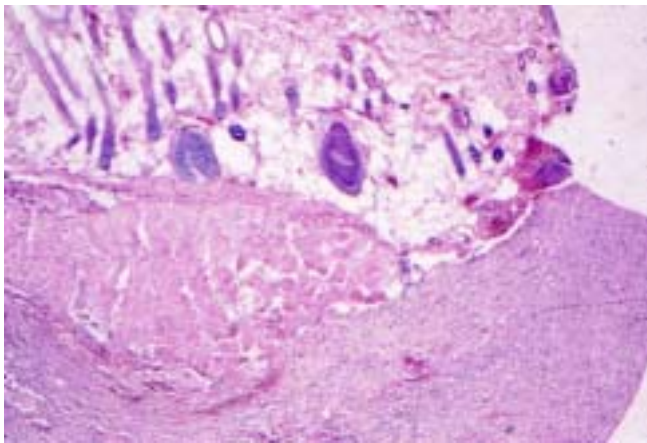


Figura 4. Grupo control, corte hematoxilina-eosina: fotomicrografía que muestra de arriba abajo la dermis, tejido celular subcutáneo, capa muscular y por debajo la cápsula delimitante en el sitio de colocación del implante, con inflamación crónica y fibrosis moderada de aproximadamente 0.8 mm (800 micras).

colágena que mostraron hialinización uniforme hasta configurar una verdadera cápsula sin tabiques, cuyo espesor alcanzó 0.6 mm (media 0.6 ± 0.81) a los 60 días de colocada la prótesis ($p < 0.02$) (Figura 5).

Los tejidos tratados con DMSO mostraron desde la primera biopsia a los 30 días, una tendencia a la poca proliferación fibroblástica, con escaso infiltrado inflamatorio crónico y ausencia de focos de necrosis; la respuesta fibroblástica se mantuvo prácticamente uniforme en todas las muestras, con un espesor de di-

cha respuesta (sin llegar a formar una verdadera cápsula), de 0.3 mm (media 0.37 ± 50) al término del estudio ($p < 0.003$) (Figura 6).

DISCUSIÓN

La contractura de la cápsula alrededor de los implantes de silicón sigue siendo la complicación tardía más frecuente y frustrante en cirugía estética y reconstructiva de la mama. Teniendo en cuenta que la etiología exacta de la contractura sigue siendo desconocida, se sospecha que la técnica de reparación de las heridas después de una lesión puede ser la responsable;

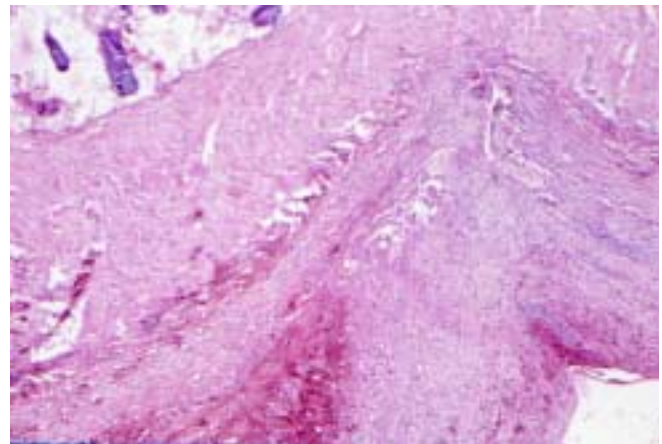


Figura 5. Grupo triamcinolona, tinción hematoxilina-eosina: de arriba abajo tejido celular subcutáneo, músculo y la cápsula constituida por fibrosis, inflamación aguda y crónica, áreas de necrosis y hemorragia reciente que midió 0.6 mm (600 micras) de espesor.

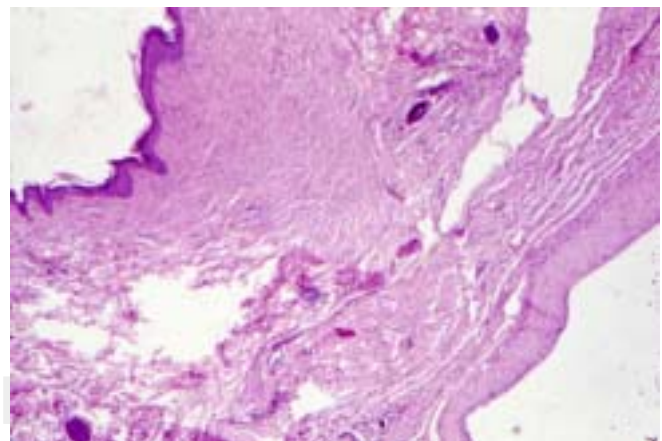


Figura 6. Grupo DMSO, tinción hematoxilina-eosina: de arriba abajo se observa la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, músculo y una delgada capa de fibrosis, con escaso infiltrado inflamatorio crónico de 0.4 mm (400 micras) de espesor.

sin embargo, este concepto es cuestionable, ya que no aparece siempre. En ocasiones es unilateral y en buen número de casos prevenible. De los métodos propuestos para su tratamiento ninguno ha eliminado el problema completamente, no obstante y a pesar de los múltiples factores causales, la técnica quirúrgica perfecta probablemente sea el factor más importante para evitar su aparición. Sabiendo que existe evidencia de que cualquier cuerpo extraño implantado en el organismo forma una cápsula,¹⁵ el objetivo real de toda modalidad de tratamiento deberá ser que esta capa bien definida que rodea a la prótesis y que se puede disecar del tejido vecino, se mantenga asintomática, delgada y no se contracture, a fin de evitar problemas durante el tiempo que el implante permanezca en el organismo.

El dimetilsulfóxido (DMSO) se sintetizó por primera vez como solvente industrial en 1866; tiene una estructura piramidal con un sulfuro en el centro y dos grupos metil y un átomo de oxígeno en el ápice, lo que le confiere características físicas y químicas únicas. En 1966, Stanley Jacob,¹⁶ reportó su capacidad de penetrar la piel intacta y transportar diversas sustancias químicas, utilizándolo en padecimientos músculo-esqueléticos.¹⁶ A partir de entonces se han reportado diferentes efectos benéficos en patologías como escleroderma, Dupuytren y artritis reumatoide.^{17,18} En cirugía reconstructiva ha mostrado efectos benéficos con aumento de la vascularidad después de su aplicación tópica en colgajos isquémicos,^{19,20} o incluso en procedimientos reconstructivos con expansión tisular.²¹ También se ha reportado el beneficio del DMSO en isquemia de otros sistemas orgánicos del cuerpo, como en intestino y riñón,^{22,23} sin embargo y probablemente el punto más importante del DMSO en relación al porqué decidimos utilizarlo en este estudio, es el hecho de que algunos autores le han conferido protección del ácido hialurónico y disolución de los depósitos patológicos de colágena, preservando las fibras elásticas normales. Aunque el mecanismo de acción no se conoce, se piensa que dada su naturaleza bipolar capta con facilidad los radicales libres de oxígeno de los tejidos, de tal forma que atrapa los radicales hidroxilo y su metabolito. Estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones del 50% produce cambios estructurales en la fuerza tensil de la colágena humana y a concentraciones mayores ocasiona incluso ruptura de los enlaces de la misma.

En este estudio demostramos que el DMSO irrigado en la cavidad antes de la colocación del implante de silicón produce en el animal de experimentación disminución de la proliferación fibroblástica desde la primera biopsia; disminución de la respuesta inflamato-

ria durante todo el seguimiento, de los focos de necrosis, del espesor de la cápsula alrededor del implante, comparado con el grupo tratado con triamcinolona y sin medicamento, y mínima formación fibroblástica con fibras de colágena uniformes y lineales en la cápsula formada. Por tal motivo y dado que los elementos anteriores son contribuyentes a la formación de cápsula alrededor de los implantes, consideramos que el DMSO puede ser benéfico en la prevención de contractura. Asimismo, podría tener utilidad en la reconstrucción con expansores tisulares evitando al máximo la formación de cápsula y facilitando la rotación del colgajo expandido.

Aunque en Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó en 1978 el uso del DMSO como anti-inflamatorio para el tratamiento de la cistitis intersticial en humanos,^{24,25} y existen diferentes presentaciones del producto en forma tópica, en la mayoría de las naciones su uso se encuentra todavía restringido y en fase de experimentación,²⁶⁻²⁸ incluso en México, donde sólo está disponible en forma de suspensión para tratamientos de medicina veterinaria. Debemos ser más ambiciosos en los próximos experimentos, valorar su utilización en otras especies, dosificarlo adecuadamente y conocer sus posibles efectos colaterales, con el fin de utilizarlo en nuestros pacientes y así conseguir el objetivo definitivo de la cirugía de aumento y reconstrucción mamaria, es decir, crear una mama que parezca y se sienta natural hoy y permanezca así durante toda la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burkhardt BR. Capsular contracture: Hard breast, soft data. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 521.
2. Mc. Craw JB, Maxwell GP. Early and late capsular "deformation" as a cause of unsatisfactory results in the latissimus dorsi breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 717.
3. Schunur PL, Weinzeig J, Harris JB. Silicon analysis of breast and periprosthetic capsular tissue from patients with saline or silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 798.
4. Pollock H. Capsular contracture: A retrospective study of the effects of textured silicone implants. *Plast Surg Forum* 1991; 14: 250.
5. Mc Curdy JA. Relationships between spherical fibrous capsular contracture and mammary prosthesis type: A comparison of smooth and textured implants. *Am J Cosmetic Surg* 1990 ;7: 235.
6. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parson CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16: 173.
7. Young UL. Guidelines and Indications for breast implants capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 884.
8. Peterson H, Burt G. The role the steroid in prevention of circumferential capsular scarring in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54: 28.

9. Bigss TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: Retropectoral versus retromammary implantation. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 549.
10. Asplund O. Capsular contraction in silicon gel and saline filled breast implant after reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 720.
11. Brand KE. Polyurethane cated silicone implants and the question of capsular contracture. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 498.
12. Burkhard BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: A prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 919.
13. Edmon J, Versaci A. Late complication of closed capsulotomy of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1980; 66: 478.
14. Trice JM, Pinals RS. Dimethyl sulfoxide: A review of its use in the rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15: 45.
15. Vitsnes LM, Ksander GA, Kosek J. Study of encapsulation of silicon rubber implants in animals: A foreign body reaction. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62: 580.
16. Jacob St W, Bischel M, Herschler RJ. Dimethyl sulfoxide: Effects on the permeability of biologic membranes (preliminary report). *Curr Ther Res* 1964; 6: 193.
17. Scherbel AL, Mc Comark LJ, Poppo MJ. Alteration of collagen in generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis) after treatment with dimethyl sulfoxide: Preliminary report. *Cleveland Clin Quart* 1965; 32: 47.
18. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders Rosentein ED. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 899.
19. Carpenter RJ, Angel MF, Morgan RF. Dimethyl sulfoxide increases the survival of primarily ischemic island flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 228.
20. Adamson JE, Hotton CE, Crawford HH, Ayers W. Studies on the action of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap. *Plast Reconstr Surg* 1989; 22: 321.
21. Raposio E, Santi PL. Topical application of DMSO as an adjunct to tissue expansion for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 194.
22. Ravid M, Van-Dyk D, Bernheim J. The protective effect of dimethyl sulfoxide in experimental ischemia of the intestine. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 100.
23. Kedar I, Jacob ET, Bar-Natan R, Ravid M. Dimethyl sulfoxide in acute ischemia of the kidney. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 131.
24. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Treatment of refractory interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996; 7: 215.
25. Silbert L, Khalaf A, Bugel H, Sfaxi M. Intravesical dimethyl sulfoxide installation can be useful in the symptomatic treatment of profuse hematuria due to eosinophilic cystitis. *J Urol* 2000; 164: 446.
26. Maehara M. Dimethyl sulfoxide (DMSO) increases expression of sialyl Lewis x antigen and enhances of human gastric carcinoma (NUGC4) cells to activated endothelial cells. *Intern J Cancer* 1993; 54: 296.
27. Grunt T. Comparative analysis of effects of DMSO and retinoic acid on the antigenic pattern of human ovarian adenocarcinoma cells. *J of Cell Science* 1992; 103: 501.
28. Rijteman M, Mosig D, Drukker A, Guignard JP. The effect of dimethyl sulfoxide on renal function of the newborn rabbit. *Biol Neonate* 1999; 76: 335.

Dirección para correspondencia:

Dr. Alfredo Meza-Pérez

Torre Médica. Tepic No. 113-512 Col. Roma Sur
06760 México, D.F.

Tels. 52 64 26 32 Fax: 52 64 26 38

drmeza@plastica-medica.com.mx