



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**EFFECTOS CLINICOS DEL MONTELUKAST EN EL MANEJO DE LA
CONTRACTURA CAPSULAR DE LA MAMA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

PRESENTA:
DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ TORON

ASESOR DE TESIS:
DR. PEDRO GRAJEDA LÓPEZ

MÉXICO D.F. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Pedro Grajeda López
Titular del Curso Universitario de Cirugía Plástica y Reconstructiva

Dr. Juan Carlos Hernández Torón
Residente de 3er año de Cirugía Plástica y Reconstructiva

No. de Protocolo: R-2015-3501-138

ÍNDICE

I. CARATULA	1
II. AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
III. ÍNDICE	3
IV. RESUMEN	4
V. ABSTRACT	5
VI. ANTECEDENTES	6
VII. MATERIALES Y MÉTODO	16
VIII. RESULTADOS	19
IX. DISCUSIÓN	26
X. CONCLUSIONES	29
XI. BIBLIOGRAFÍA	30
XII. ANEXOS	35

IV. RESUMEN.

Título. Efectos clínicos del Montelukast en el tratamiento de la contractura capsular de la mama.

Introducción. Actualmente los materiales aloplásticos juegan un papel importante en la Cirugía reconstructiva, ofrecen buenos resultados estéticos a largo plazo. La contractura de la cápsula es la complicación más frecuente de las prótesis mamarias. El Montelukast ha demostrado ser una alternativa en el tratamiento y prevención de la contractura capsular.

Objetivo. Determinar la mejoría clínica que presentan los pacientes con contractura capsular posterior a reconstrucción mamaria con aloplásticos, al utilizar Montelukast como tratamiento.

Materiales y Métodos. Estudio experimental prospectivo entre Septiembre y Noviembre de 2015, se seleccionaron a 54 pacientes del sexo femenino con cirugía de reconstrucción mamaria con implante de silicón, que hayan presentado contractura capsular de grados III a IV de Baker, en el curso de su evolución postoperatoria. A 27 pacientes se le administró Montelukast 10mg VO c 24hrs durante 3 meses, y 27 pacientes se administró placebo. Análisis estadístico: estadística descriptiva y con prueba t de Student.

Resultados. Se demostró que el tratamiento de la contractura capsular de grado severo a moderado (Baker III y IV) con Montelukast, puede reducir efectivamente la sintomatología en un 43.75% a los tres meses, incluso llegando a la remisión de los síntomas en el 40.7% de los casos.

Conclusión. El Montelukast es una opción terapéutica dado los beneficios y la baja incidencia de efectos adversos, para el tratamiento de la contractura capsular.

Palabras Clave. Contractura capsular, Montelukast, secuelas de mastectomía, implante de silicón, reconstrucción mamaria.

V. ABSTRACT.

Title. Montelukast clinical effects in the treatment of breast capsular contracture.

Introduction. Currently alloplastic materials play an important role in reconstructive surgery, offer good long-term cosmetic results. The capsule contracture is the most common complication of breast implants. Montelukast has been shown to be an alternative in the treatment and prevention of capsular contracture.

Objective. Determine clinical improvement experienced by patients with posterior capsular contracture breast reconstruction with alloplastic, using Montelukast as treatment.

Materials and methods. Prospective experimental study between September and November 2015, 54 female patients were selected with breast reconstruction surgery with silicone implants, which have submitted capsular contracture degrees Baker III to IV, during their postoperative course. A 27 patients were administered Montelukast 10mg VO c 24hrs for 3 months, and 27 patients placebo. Statistical analysis: descriptive and t Student test .

Results. It was shown that the treatment of capsular contracture moderate to severe (Baker III and IV) with Montelukast degree, can effectively reduce the symptoms by 43.75% at three months, even reaching remission of symptoms in 40.7% of the cases.

Conclusion. Montelukast is a therapeutic option given the benefits and low incidence of side effects, for the treatment of capsular contracture.

Keywords. Capsular contracture, Montelukast, sequelae of mastectomy, implant silicone breast reconstruction.

VI. ANTECEDENTES

Las prótesis mamarias de silicona son materiales aloplásticos empleados frecuentemente en la cirugía estética y reconstructiva de la mama. Las siliconas consisten en moléculas de silicio y oxígeno con grupos laterales de metilo. El monómero resultante es el dimetilsiloxano ($\text{SiO}(\text{CH}_3)_2$).¹

Las prótesis mamarias están compuestas por una envoltura de elastómero de silicona y un contenido que pueden ser de diversos tipos. Las prótesis utilizadas con mayor frecuencia contienen gel de silicona o suero fisiológico. Otras incluyen ambos contenidos en dos compartimentos separados.²

La superficie de la envoltura protésica puede ser lisa o presentar algún tipo de texturizado. Las prótesis mamarias texturizadas presentan diversos tipos de irregularidades o rugosidades en su superficie, dependiendo del fabricante, tales como los poros, depresiones, nódulos o pilares.^{2,3,4}

Las prótesis mamarias de silicona provocan una reacción tisular que lleva a la formación de una cápsula fibrosa periprotésica.^{5,6}

La contractura de la cápsula, por retracción del tejido fibroso, es la complicación más frecuente e importante de las prótesis mamarias.⁷

El propósito del encapsulamiento parece consistir en aislar completamente el cuerpo extraño, dentro de una cámara cuyo volumen sea lo más pequeño posible. La cápsula periprotésica es considerada un proceso cicatrizal local, en el que la cavidad tisular disecada para alojar la prótesis se comportaría como una herida quirúrgica que tiene que cicatrizar. El tejido cicatrizal avanzaría rodeando el cuerpo extraño, formando así una envoltura fibrosa llamada cápsula.^{8,9,10}

Gel de silicona, partículas de elastómero de silicona u otros materiales extraños se han identificado dentro de las células que rodean la cápsula.^{11,12,13}

En estudios clínicos se ha descrito el desarrollo de una metaplasia sinovial alrededor de prótesis mamarias, lisas o texturizadas, similar a la observada en el tejido adyacente a prótesis articulares, tendinosas o de otros tipos. Se considera que se produce en respuesta a un traumatismo mecánico o a un cuerpo extraño.^{14,15}

La reacción tisular a las prótesis mamarias de silicona evoluciona a un estadio de fibrosis, en el que capas de fibroblastos y fibras de colágeno se forman alrededor.¹⁶

Los fibroblastos son células mesenquimales de los tejidos y sintetizan colágeno, esencial para el proceso de encapsulamiento periprotésico. Los miofibroblastos son fibroblastos con características morfológicas y funcionales de las células musculares lisas, habiéndose identificado en cápsulas de prótesis mamarias lisas o texturizadas. Contienen haces de microfilamentos citoplasmáticos de actina y miosina, que presentan conexiones con la fibras de colágeno de la matriz extracelular, necesarias para que la contractura celular sea transmitida a dichas fibras.¹⁷

A diferencia de las prótesis lisas o con texturas moderadas, las prótesis rugosas con superficies microporosas, como las cubiertas de poliuretano o las de silicona texturizadas, promueven el crecimiento tisular dentro de la superficie del implante, repercutiendo sobre la estructura fibrilar de la cápsula. Las prótesis de silicona cubiertas de poliuretano presentan una superficie microporosa de celdillas abiertas interconectadas, rodeando una envoltura de silicona lisa. Los intersticios de la capa de poliuretano son invadidos por macrófagos, células gigantes multinucleadas y fibroblastos.^{18,19}

La cápsula periprotésica suele estar bien definida macroscópicamente tras una implantación de 3 a 4 semanas.²⁰

La cápsula de las prótesis lisas se describe como una capa membranosa delgada, blanquecina o rosada, provista de algunos vasos, unida a los tejidos adyacentes y con una superficie interna,lisa, brillante y no adherida al implante. Las cápsulas de las prótesis rugosas, como la cubierta de poliuretano y las texturizadas, suelen ser macroscópicamente más gruesas y vascularizadas.²⁰

La contractura capsular es una retracción del tejido fibroso de la cápsula periprotésica, que se manifiesta por endurecimiento de grado variable y, en los casos avanzados, por deformidad de la mama. Se considera la complicación más frecuente e importante de las prótesis mamarias. Se ha publicado una incidencia de contractura capsular muy variable, oscilando entre 100% con antiguas esponjas de alcohol polivinílico, y menos del 10% con las prótesis de silicona texturizadas utilizadas actualmente.²¹

La incidencia con las prótesis de silicona lisas ha oscilado entre un 35% y un 70%.²²

La contractura puede ser unilateral o bilateral, la clasificación utilizada para clasificar el grado de contractura es la escala de Baker:

Grado I: mama normal, blanda sin dolor ni deformidad.

Grado II: mama de consistencia firme, no dolor ni deformidad.

Grado III: mama de consistencia firme, con deformidad aparente sin dolor.

Grado IV: mama dura, con gran distorsión y dolor.^{21,22}

Una gran diversidad de factores etiológicos parece influir en el desarrollo de contractura capsular.²³

La difusión del gel de silicona a través de su envoltura es un agente fibrogénico, al provocar una reacción inflamatoria con aumento del número de fibroblastos. Se ha demostrado una incidencia de contractura capsular significativamente mayor con las prótesis de gel de silicona que con las prótesis llenas de suero fisiológico, sugiriéndose una relación entre el gel y la contractura.^{7,23} La contractura capsular puede desarrollarse también con prótesis llenas de suero fisiológico, sospechándose un papel etiológico de la composición de la envoltura de silicona.^{11,14,24}

La infección de materiales aloplásticos estimula la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la formación de tejido cicatrizal. La infección de prótesis mamarias evidente clínicamente suele complicarse con contractura capsular.^{10,25}

Se ha descrito que los hematomas y seromas, alrededor de prótesis mamarias, estimulan la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la formación de tejido cicatricial y al proceso de contractura capsular.^{14,26} El hematoma puede actuar como una matriz, sobre la que los fibroblastos desarrollarían tejido cicatricial.^{14,26}

Varios autores opinan que mecanismos inmunológicos, desencadenados por estímulos tales como partículas de silicona, infección hematoma o serosa, podrían intervenir en el proceso de fibrogénesis y desarrollo de la contractura capsular periprotésica.^{3,8,16,17,27}

La radioterapia, administrada antes o después de la reconstrucción mamaria protésica, aumenta significativamente la incidencia de contractura capsular.^{4,23,24,28}

La colocación subcutánea de prótesis de silicona lisas para reconstrucción mamaria, se asocia a una incidencia muy alta de contractura capsular severa.²⁹ La posición del implante podría ser el factor relacionado más significativamente con la contractura capsular en la reconstrucción tras mastectomía subcutánea. La cobertura muscular

puede proporcionar una barrera física entre la prótesis y los conductos mamarios contaminados, seccionados bajo el pezón.³⁰

La contractura capsular se ha relacionado estrechamente con el tipo de superficie del implante y con la disposición de las fibras de colágeno con respecto a la superficie prótesica. Esta complicación se ha presentado con una incidencia del 35 al 70% tras la implantación clínica de la prótesis mamarias lisas.^{4,7,31} La contractura capsular puede desarrollarse lenta o rápidamente. Se suele observar entre 4 a 8 meses después de la implantación hasta en un 90% pero el riesgo puede extenderse hasta varios años después.^{32,33} La contractura es capaz de alterar la configuración de la mama, dificultando la realización de mamografías e interfiriendo con el diagnóstico y tratamiento precoz del carcinoma mamario.^{1,7,34}

Se han utilizado métodos diversos para prevenir la contractura capsular, a menudo combinando varios de ellos.^{35,36} Sin embargo, la incidencia de recidivas tras el tratamiento suele ser elevada.

Actualmente el tratamiento quirúrgico habitual más utilizado para el manejo de esta patología es: el recambio del implante, asociado a retiro completo de cápsula contracturada (capsulectomía), retiro parcial de la misma (capsulotomía), rayado radial de la cápsula, o separación de la porción del domo de la capsula con respecto de la base.

Varios estudios han documentado altas tasas de recurrencia con estos procedimientos quirúrgicos. Moufarrege et al.⁴⁵ encontró la recurrencia tasa que es 54% en pacientes tratados por capsulotomía abierta.

La evidencia más reciente sugiere que la recurrencia se reduce por capsulotomía total, en comparación con la eliminación de la cúpula anterior.

Mejores resultados también son obtenidos dejando intacta la cápsula y la disección de un nuevo bolsillo posterior a la cápsula existente⁴⁶. El nuevo bolsillo puede estar en el mismo plano que la original, o puede implicar un cambio en la posición de la prótesis con relación a la pectoral. Otra sugerencia para un mejor resultado implica el posicionamiento "de doble plano" del implante⁴⁷

Todos los factores antes mencionados que contribuyen a la etiología de la contractura capsular también contribuyen a la activación y prolongación de la respuesta

inflamatoria, resultando en una reacción a cuerpo extraño exagerada alrededor del implante.³⁸

Por tanto las terapias más actuales para el tratamiento de la contractura capsular están enfocadas en la manipulación de la respuesta inflamatoria que sin duda juega un papel primordial en la fisiopatología de la contractura capsular.

La activación de un estado proinflamatorio subagudo constante en el proceso de creación de la contractura capsular, es también el sustento de la activación del metabolismo del ácido araquidónico a través de las vías de la cicloxigenasa y lipoxigenasa, teniendo como metabolito final tromboxanos y leucotrienos.²⁷

Existen varios tipos de leucotrienos, nombrados como LTC₄, LTD₄, LTE₄ estos están implicados en la cascada inflamatoria y juegan un rol muy importante en el desarrollo de contractura capsular.³⁷

En el análisis histológico de la cápsula contracturada, se ha encontrado el aumento de uno de los receptores de leucotrienos (cysLT₁) en comparación con los grupos controles.^{27,37} Actualmente en la práctica clínica. Existen dos inhibidores de leucotrienos utilizados actualmente en la práctica clínica: zafirlukast y montelukast. El zafirlukast inhibe a los tres tipos de leucotrienos, y el montelukast inhibe LTD₄ que es el más activo de los tres. FIGURA 1

El estudio realizado por Spano y colaboradores⁴⁸ da pruebas contundentes de que los medicamentos inhibidores de leucotrienos modifican de manera significativa la formación de la cápsula en los aloplásticos al evidenciar la disminución en el grosor de la misma en modelos animales en los que el grupo experimental tratado con Zafirlukast disminuía de 345.98 μm a 161.97 μm comparado con los casos controles.

Bastos y colaboradores⁴⁹ evidencian en modelos biológicos con ratas los efectos del Zafirlukast en el desarrollo de la contractura capsular en implantes de silicón tanto lisos como texturizados, administrando el inhibidor de leucotrienos de forma parenteral a dosis de 1.25mg/kg y 5mg/kg en los grupos experimentales y midiendo la complianza de la capsula comparada con los grupos controles. Encontrando una disminución estadísticamente significativa en la complianza de las capsulas formadas en los 2 grupos experimentales con predominancia en el grupo con implantes texturizados, demostrando así, la reducción de riesgo de formación de la contractura capsular.

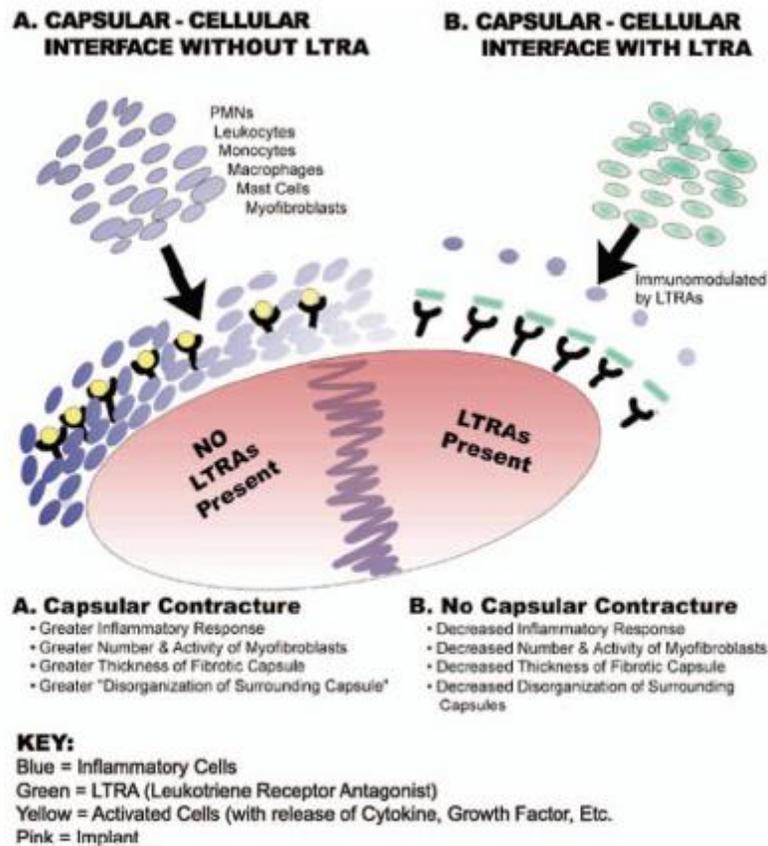


FIGURA 1. Representación del posible mecanismo de acción de los medicamentos Inhibidores de leucotrienos (LTRAs) al inhibir la respuesta inflamatoria después de la colocación de implantes de mama.

El efecto del Montelukast en la formación de la cápsula en los implantes de silicón en el modelo animal fue evaluado por Yang y colaboradores⁵⁰ al evaluar 4 grupos de 24 ratas, en donde los grupos experimentales se administró Montelukast en conjunto con solución de barrera de antiadhesión, encontrando un decremento estadísticamente significativo en el grosor de la capsula, así como una disminución significativa en la respuesta inflamatoria celular y de miofibroblastos, así como expresión de TGF- β inhibiendo así la fibrosis capsular perimplante.

El uso de medicamentos inhibidores de leucotrienos ha demostrado también ser efectivo contra la formación de contractura capsular, en los casos en los que se administra radioterapia posterior a la reconstrucción con aloplásticos. Sapountzis et al⁵¹

plantean la hipótesis de que esta terapia antagoniza los efectos de TGF- β 1, IL 10, IL6, IL13 inhibiendo así la remodelación y el proceso fibrótico dado por fibroblastos. Esto conlleva a enfocar la terapia con inhibidores de leucotrienos también como tratamiento profiláctico en las pacientes que reciben radioterapia adyuvante posterior a la reconstrucción.

En 2002 Schlesinger et al, propone la aplicación de zafirlukast para el tratamiento y prevención de la contractura capsular de la mama, y desde ahora muchos cirujanos plásticos se ayudan de la prescripción de este tipo de drogas para prevenir y tratar la contractura.³⁹

El antagonista de leucotrienos más eficiente es el zafirlukast.³⁷ Dos estudios recientes en modelos animales muestran que la administración de zafirlukast en la presencia de implantes texturizados de silicón resultan en un decremento estadísticamente significativo comparado con los controles.⁴⁰

En un estudio prospectivo Scuderi y colaboradores encontraron un incremento de la complianza de la mama en más del 24% después de 6 meses de tratamiento con zafirlukast comparados con los controles.⁴¹ En otro estudio Reid et al. encontraron un 55% de los pacientes con contractura capsular tuvieron resolución completa de los síntomas, después de la administración de 6 meses de zafirlukast.⁴²

En años recientes, el uso de zafirlukast ha sido ampliamente abandonado debido a los potenciales efectos adversos en el hígado. Gryskewicz, describe 867 eventos adversos reportados al centro de Evaluación de medicamentos, incluyendo 66 casos de hepatitis o falla hepática (2 de los cuales requirieron trasplante hepático) y 12 muertes.⁴³ Es por esto que la editorial de la revista en Cirugía Plástica y Reconstructiva recomienda fuertemente dejar el uso de Zafirlukast por sus posibles letales efectos adversos.⁴⁴ Como consecuencia el Montelukast se ha vuelto popular como alternativa al tratamiento con los inhibidores de leucotrienos para la contractura capsular. Sin embargo no existen muchos estudios de investigación publicados que valoren la eficacia del Montelukast en el tratamiento y prevención de la contractura capsular.

El estudio de Huang y colaboradores³⁷ en 2010 se utilizaron 19 pacientes con contractura capsular, con resultados de 11% de los pacientes presentó empeoramiento de los síntomas, 16% no encontraron cambios, 26% mejoró y 37% presentó mejoría

completa de la sintomatología. En este estudio se evidenció que los pacientes con contractura capsular moderada (Baker menor III) presentan una mejoría más significativa con Montelukast comparado con los pacientes con contractura severa (Baker mayor de IV).

FICHA TECNICA DE MONTELUKAST⁵²

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA. El Montelukast sódico en la presentación de tabletas de 10 mg es un compuesto potente con propiedades antiinflamatorias, activo por vía oral, que mejora significativamente los parámetros de la inflamación asmática. Según los bioensayos bioquímicos y farmacológicos, se une con gran afinidad y selectividad a los receptores CysLT₁ (con preferencia respecto a otros receptores farmacológicamente importantes de las vías respiratorias, como los receptores de prostanoïdes, colinérgicos o β-adrenérgicos). El montelukast inhibe potentemente las acciones fisiológicas de los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ en los receptores CysLT₁, sin ninguna actividad agonista. En los pacientes asmáticos montelukast causa una potente inhibición de los receptores de cisteinil-leucotrienos de las vías respiratorias, como demuestra su propiedad de inhibir la broncoconstricción causada por la inhalación de LTD₄.

Tras su administración por vía oral, el montelukast es absorbido rápidamente y casi por completo. Con el comprimido recubierto de 10 mg se llega al promedio de concentración plasmática máxima (C_{máx.}) tres horas (T_{máx.}) después de la administración a adultos en ayunas. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es de 64%. La biodisponibilidad y la C_{máx.} por vía oral no son modificadas por una comida estándar. Se demostraron la seguridad y la eficacia de Montelukast en estudios clínicos en los que se administraron los comprimidos recubiertos de 10 mg sin tener en cuenta la ingestión de alimentos.

Más de 99% del montelukast se une a las proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución en estado de equilibrio es de 8 a 11 litros. Los estudios en ratas con montelukast marcado con un radioisótopo indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, 24 horas después de la administración las concentraciones de montelukast marcado fueron mínimas en todos los demás tejidos.

El montelukast es metabolizado extensamente. En los estudios con dosis terapéuticas, en el estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del montelukast son indetectables en los pacientes adultos y en los niños.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que en el metabolismo del montelukast intervienen los citocromos P-450 3A4 y 2C9. Según otros resultados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P-450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 y 2D6.

En los adultos sanos, la depuración plasmática del montelukast es de 45 ml/min como promedio. Después de una dosis oral de montelukast marcado con un radioisótopo, se recuperó 86% de la radiactividad en las heces de cinco días y menos de 0.2% en la orina. Junto con la biodisponibilidad calculada del montelukast administrado por vía oral, esto indica que el montelukast y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente por vía biliar.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. En los estudios clínicos Montelukast ha sido evaluado en aproximadamente 2,600 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores. En dos estudios clínicos de diseño similar, de 12 semanas de duración y controlados con placebo, las únicas experiencias adversas reportadas como efectos relacionados con el medicamento en 1% o más de los pacientes tratados con Montelukast y con una incidencia mayor que con el placebo fueron dolor abdominal y cefalea. La diferencia entre las incidencias de esos efectos en los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa.

Los siguientes efectos colaterales se han reportado después de la comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal al medicamento expuesto.

Infecciones e infestaciones: Infección de vías respiratorias altas.

Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático: Aumento en la incidencia de sangrado.

Desórdenes del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, muy raramente infiltración eosinofílica hepática.

Desórdenes psiquiátricos: Agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas (suicidalidad), temblores.

Desórdenes del sistema nervioso: Vértigo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, muy raramente convulsiones.

Desórdenes cardiacos: Palpitaciones.

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: Epistaxis.

Desórdenes gastrointestinales: Diarrea, dispepsia, náuseas, vómito.

Desórdenes hepato biliares: ALAT y ASAT incrementadas, muy raramente hepatitis (incluyendo colestasis hepatocelular asociada a daño hepático).

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: Angioedema, contusión, eritema nodoso, prurito, erupción cutánea, urticaria.

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.

Desórdenes generales y del sitio de administración: Edema, hipertermia

Por todo lo anterior se puede concluir que el Montelukast es bien tolerado con mínimos efectos adversos (fatiga), siendo un medicamento altamente recomendable para el tratamiento y profilaxis de la contractura capsular.³⁷

VII. MATERIALES Y MÉTODO

El estudio se realizó con el objetivo de determinar los efectos clínicos asociados a mejoría, al utilizar el Montelukast en pacientes a los que se realizó tratamientos quirúrgicos reconstructivos con aloplásticos en la mama y que presentaron contractura capsular posterior al procedimiento.

El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital de Especialidades de la UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre Septiembre y Noviembre de 2015.

Para tal fin se utilizará un estudio de tipo Experimental, Prospectivo, transversal. Ensayo clínico aleatorizado abierto.

Se incluyeron a todas las pacientes del sexo femenino con antecedente de cáncer de mama y con secuelas de mastectomía, que hayan sido programadas para cirugía de reconstrucción mamaria con implantes mamarios texturizados de silicón cohesivo en el periodo comprendido entre Noviembre de 2014 y Noviembre de 2015, y que hayan presentado contractura capsular de grados III a IV según Baker, en el curso de su evolución postoperatoria (al menos 3 meses). Que pertenezcan al servicio de cirugía plástica de nuestro hospital de turno matutino.

Se excluyeron a todas las pacientes que no tuvieran antecedente de cáncer de mama, que por alguna razón tomaran Montelukast previo al estudio, antecedente de alergia a los componentes del Montelukast.

Se obtuvieron un total de 54 pacientes 95 mamas contracturadas en total, a partir de las cuales se formaron 2 grupos. A los pacientes del Grupo A se le administró Montelukast a dosis de 10mg VO c 24 hrs durante un periodo continuo de 3 meses, a los pacientes del grupo B se le administró placebo (multivitamínico) durante el mismo periodo de tiempo y se le indicó realizarse masaje diario sobre la mama que se le coló prótesis. Para la evaluación de la contractura capsular se utilizó la Escala Clínica de

Baker (4 grados de severidad en forma ascendente) que toma en cuenta la evaluación con inspección, palpación y textura de la mama. Dicha evaluación fue realizada por 2 dos investigadores diferentes. Las pacientes fueron evaluadas al momento de la administración del medicamento (T0) posteriormente se realizará una revisión a los 15 días de la administración del medicamento (T1), y luego cada mes (T2,T3,T4) de manera continua cada mes hasta finalizar el estudio.

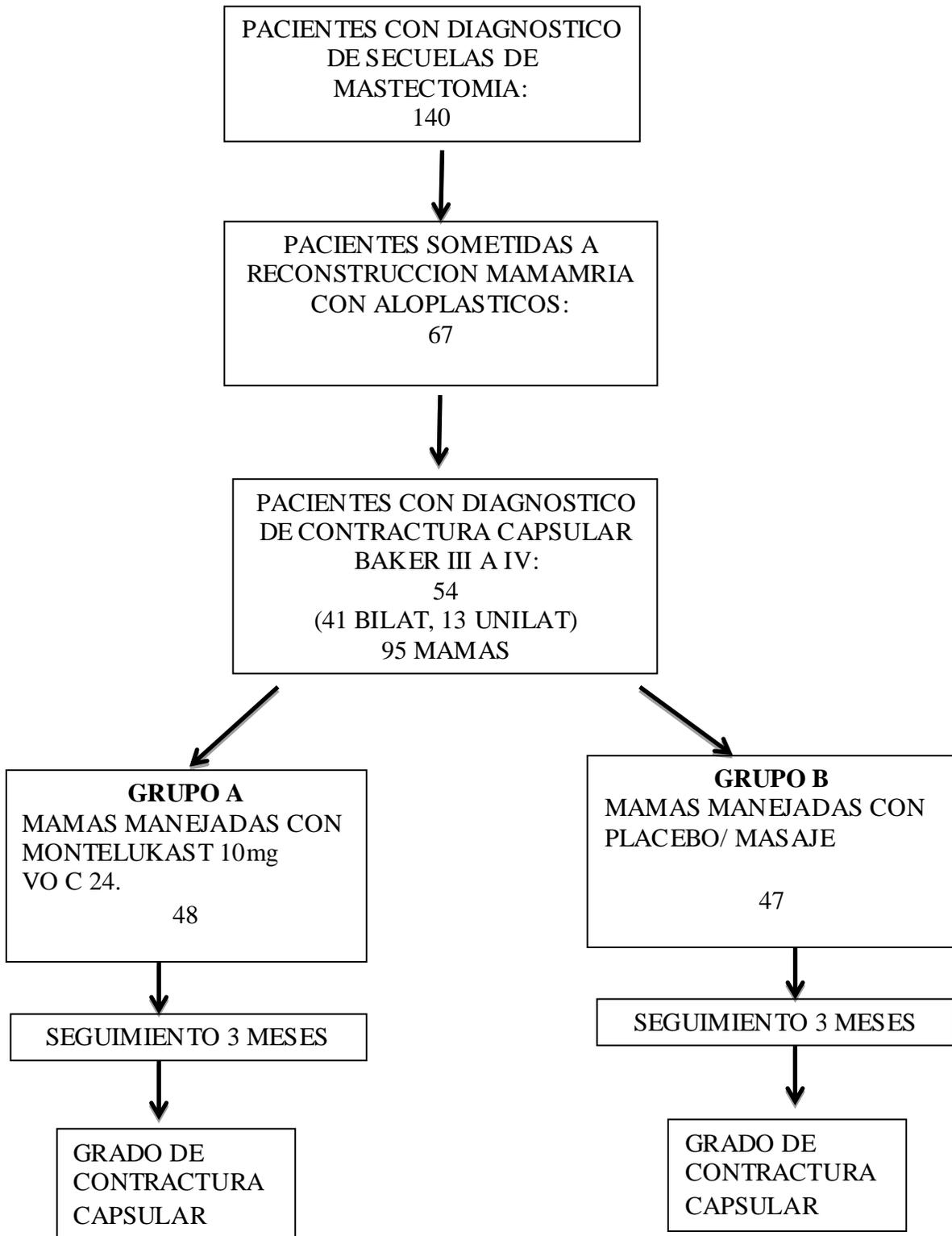
Al final del estudio se realizó una encuesta de satisfacción a los pacientes de ambos grupos.

Se identificaron las siguientes variables para el estudio: Grado de contractura capsular antes del inicio del tratamiento, después del inicio del tratamiento, y al término de este. También se evaluaron las complicaciones y efectos adversos asociados a la administración de Montelukast.

Los datos obtenidos se registraron y analizaron mediante SPSS v21.0 (SPSS Inc. Illinois EUA). Se utilizaran medidas de tendencia central para la medición de las variables. Y los datos se expresaran de acuerdo al tipo de variable, las cualitativas en porcentajes y las cuantitativas en promedios y desviación estándar.

Los valores obtenidos de contractura capsular se compararon en ambos grupos, los valores de T0 y T4 se compararon en cada grupo mediante pruebas de t de Student acoplada. Posteriormente las diferencias entre los valores de T0 a T4 en cada implante se compararon entre los grupos A y B, utilizando la prueba de t de Student para grupos independientes. Fueron considerados valores significativos de p inferiores a 0.05.

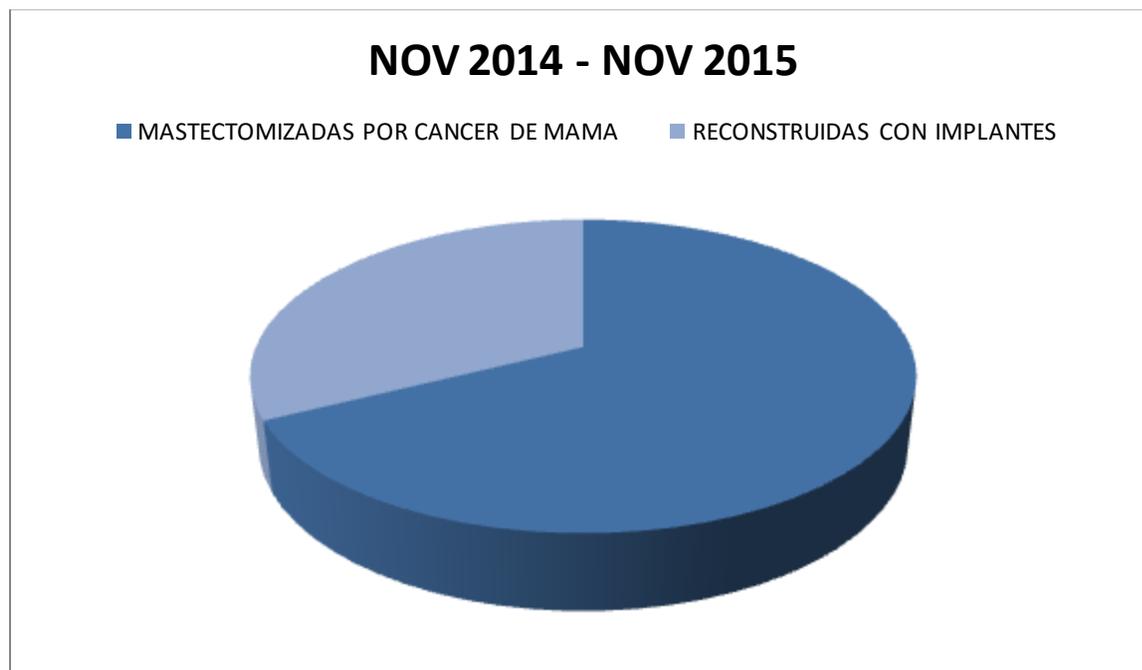
FLUJOGRAMA



VIII. RESULTADOS

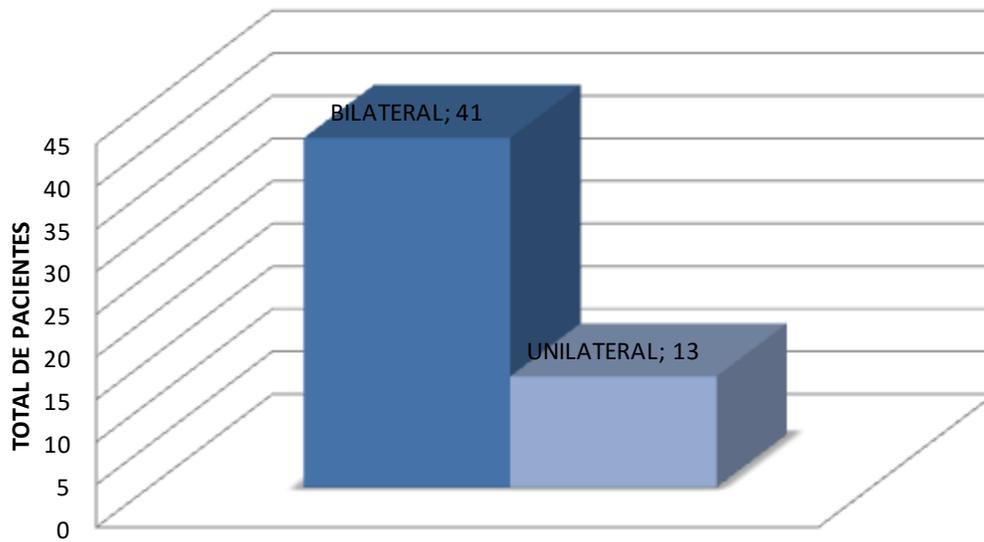
Durante un periodo comprendido entre Noviembre de 2014 a Noviembre de 2015, se encontraron un total de 140 pacientes con Diagnostico de Cáncer de mama y que fueron sometidas a mastectomía. De estas 67 pacientes (47.85%) fueron sometidas a procedimientos de reconstrucción con implantes mamarios. **Grafica 1.**

La prevalencia de contractura capsular grado moderado a severo, correspondiente a estratificaciones de la escala de Baker III y IV en nuestro servicio fue de 0.80, siendo un total de 54 pacientes, de las cuales 41 fueron sometidas a reconstrucción mamaria bilateral con implantes y a 13 se les realizó reconstrucción unilateral. Obteniéndose así un total de 95 mamas contracturadas, las cuales fueron sometidas a la aleatorización para la formación de los grupos. **Grafica 2 y 3**



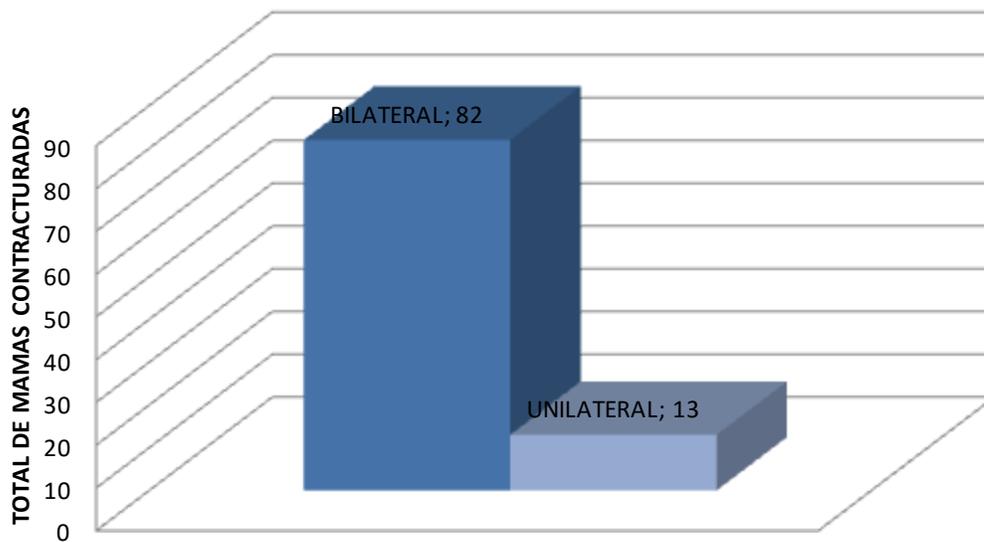
GRAFICA 1.

RECONSTRUCCION CON IMPLANTES



Grafica 2

RECONSTRUCION CON IMPLANTES



Grafica 3

Los rangos de edad variaron entre los 23 y los 65 años (media 42.8 años). Entre las demás variables demográficas el tabaquismo estuvo presente en 15 pacientes (27.7%), la prevalencia de Diabetes Mellitus fue 0.59 (32 pacientes), y de Hipertensión arterial 0.88 (48 pacientes).

En cuanto al tipo de reconstrucción encontramos que solamente a 3 pacientes se les realizó colocación del implante únicamente, a 35 pacientes colocación de expansor y recambio por implantes, y a 16 pacientes se realizó la colocación de un expansor asociado a un colgajo miocutáneo con posterior retiro de expansor y la colocación del implante. **Tabla 1.**

TOTAL DE PACIENTES N= 54		
TIPO DE RECONSTRUCION	BILATERAL (41)	UNILATERAL (13)
SOLO CON IMPLANTE	2	1
EXPANSOR/IMPLANTE	30	5
COLGAJO- EXPANSOR/IMPLANTE	9	7

Tabla 1

Durante el periodo comprendido entre 1° de Septiembre y 30 de Noviembre de 2015 se llevó a cabo la administración de Montelukast en el grupo A así como la administración de placebo en el grupo B, (N= 95 mamas contracturadas) todas las pacientes fueron informadas ampliamente sobre los posibles riesgos asociados al uso de Montelukast, mediante la lectura y firma de un consentimiento informado.

Se obtuvieron los siguientes resultados. **Tabla 2 y 3**

	GRUPO A (MONTELUKAST)	GRUPO B (PLACEBO)	TOTAL DE PACIENTES
UNILATERAL	6	7	13
BILATERAL	21	20	41
TOTAL	27	27	54

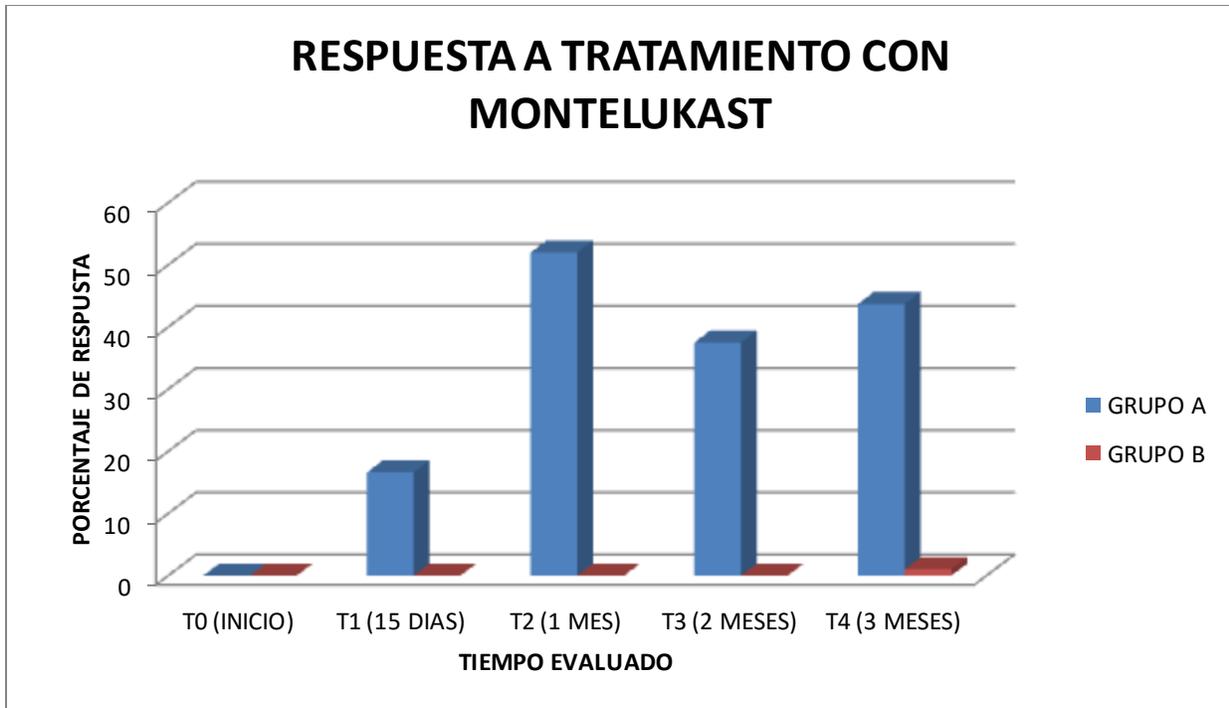
Tabla 2

	GRUPO A (MONTELUKAST)	GRUPO B (PLACEBO)	TOTAL DE MAMAS CONTRACTURADAS
UNILATERAL	6	7	13
BILATERAL	42	40	82
TOTAL	48	47	95

Tabla 3

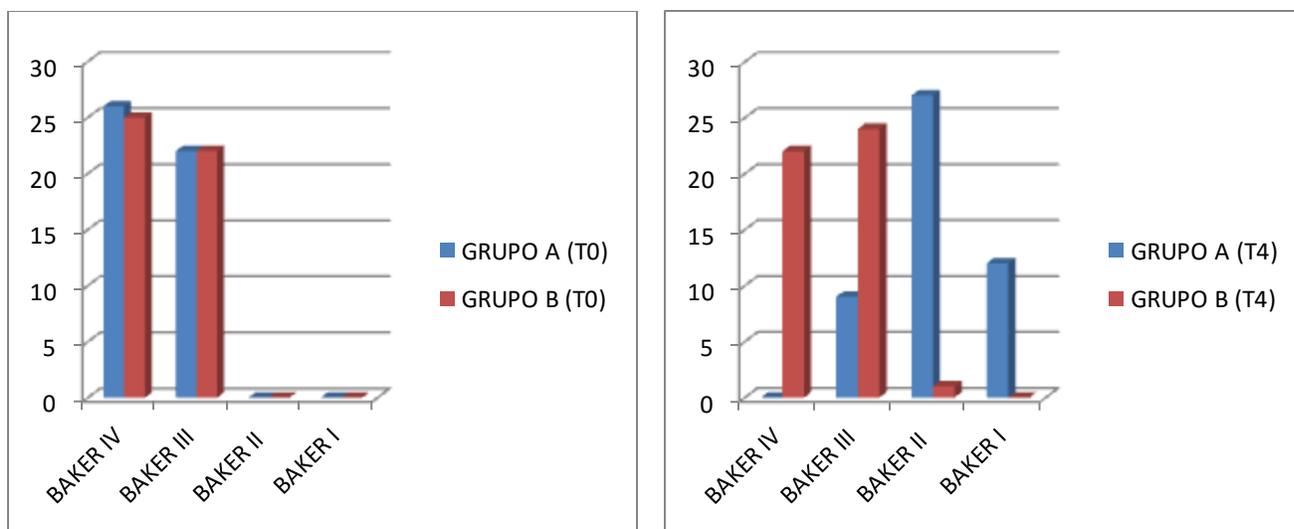
Evaluando la media, con un intervalo de confianza de 95%, en diferentes momentos (T0 a T4), se demostró que en T0 ambos grupos no mostraban diferencias significativas en el grado de contractura capsular. Posteriormente los pacientes del grupo A mostraron una buena respuesta al tratamiento con Montelukast observando una disminución de la contractura capsular (disminución de un grado hasta incluso dos grados en la escala de Baker) 16.6% a los quince días (T1), 52% después del primer mes (T2), 37.5% después del segundo mes (T3) y 43.75% a los 3 meses T(4).

Por el contrario la reducción de la contractura de los pacientes del grupo B fue practicamente nula, la reducción observada en este grupo fue de 0.003% durante todo el tiempo estudiado a excepción de una paciente, la cual fue reconstruida con implantes de forma bilateral y hasta el tercer mes presento una mejoría (disminución de un grado en la escala de Baker). **Gráfica 3.**



Gráfica 3

Se encontró una diferencia significativa al comparar los diferentes grupos tanto al inicio del estudio como al final de este, encontrando que en T0 tanto en el grupo A como en el grupo B, las mamas contracturadas se encontraban en su mayoría entre Baker III y IV. Al final del estudio en T4 el grado de contractura para el grupo A se encontró de la siguiente manera: Baker IV 0 mamas, Baker III 9 mamas, Baker II 27 mamas, Baker I 12 mamas. Sin embargo para el grupo B 22 mamas se encontraron en Baker IV, 24 en Baker III, y 1 mama en Baker II. **Gráfica 4.**



Gráfica 4

En la **tabla 4** se logra apreciar el grado de estatificación de las mamas contracturadas durante todo el tiempo que duró el estudio tanto en el grupo A como en el grupo B.

GRADO DE CONTRACTURA	TOTAL DE MAMAS CONTRACTURADAS									
	A T0	B T0	A T1	B T1	A T2	B T2	A T3	B T3	A T4	B T4
BAKER IV	26	25	19	24	8	24	2	24	0	22
BAKER III	22	22	27	23	24	23	20	23	9	24
BAKER II	0	0	2	0	16	0	23	0	27	1
BAKER I	0	0	0	0	0	0	3	0	12	0

Tabla 4

En cuanto al grado de satisfacción del paciente al término del tratamiento en el grupo A se encontró una diferencia significativa con un porcentaje de satisfacción con remisión completa de los síntomas en 11 pacientes, 12 pacientes con mejoría significativa, 3 pacientes refirieron mejoría, solo 1 paciente refirió no tener ningún cambio al final del tratamiento, ningún paciente presentó empeoramiento.

Con respecto al grupo B solo 1 paciente refirió mejoría al término del tratamiento, 2 pacientes presentaron empeoramiento de la sintomatología, y 24 pacientes se refirieron sin cambios. Ningún paciente obtuvo mejoría significativa ni remisión completa de la sintomatología. **Tabla 5.**

TOTAL DE PACIENTES EN AMBOS GRUPOS				
GRADO DE SATISFACCION AL TERMINO DEL TRATAMIENTNO	GRUPO A	PORCENTAJE (%)	GRUPO B	PORCENTAJE (%)
COMPLETA REMISION	11	40.7	0	0
MEJORIA SIGNIFICATIVA	12	44.4	0	0
MEJORIA	3	11.1	1	3.7
SIN CAMBIOS	1	3.70	24	88.8
EMPEORAMIENTO	0	0	2	7.4

Tabla 5

No se registró ninguna reacción adversa asociada a la ingesta de Montelukast, únicamente dos pacientes refirieron síntomas: náusea y cefalea leve. Ambas fueron tratadas con medicamentos sintomáticos.

IX. DISCUSION

En este estudio experimental se evaluaron un total de 95 mamas con contracturas capsulares moderadas a severas (B III y BIV) en pacientes con antecedente de

reconstrucción de mama con implantes, con diagnóstico previo de cáncer de mama. La complicación más común después de una reconstrucción con aloplásticos es sin duda la contractura capsular.^{20,21} En nuestro estudio la prevalencia de contractura capsular fue 0.80 de un total de 67 pacientes, lo cual coincide con la literatura mundial, reportándose series hasta de más del 84% en pacientes sometidas a reconstrucción mamaria por cáncer de mama, no excluyendo así a las pacientes que son sometidas a colocación de implantes con fines estéticos²².

Actualmente el tratamiento estándar para la contractura, es el retiro de la prótesis junto con la cápsula por medio de una intervención quirúrgica, ya que no existe en la actualidad un tratamiento no quirúrgico eficaz.^{31,32,33} Sin embargo las tasas de recurrencia aun con estos procedimientos son elevadas de hasta un 54%³⁶, sin duda la contractura capsular de la mama es resultado de un proceso multifactorial, que reconoce como denominador más importante la adecuada regulación del proceso inflamatorio periprotésico.³⁷⁻⁴⁰ Es por esto que los medicamentos antagonistas de los receptores de leucotrienos, en el caso de este estudio el Montelukast, han demostrado una eficacia sustanciosa en el tratamiento y profilaxis de la contractura capsular.³⁷

Los medicamentos antagonistas de los receptores de leucotrienos (tales como montelukast, zafirlukast, pranlukast) bloquean los efectos proinflamatorios y alivian la sintomatología de muchas enfermedades crónicas (hiperreactividad en el asma bronquial, rinitis alérgica, urticaria crónica, dermatitis atópica, poliposis nasal, entre otros) y han demostrado éxito en el tratamiento de la contractura capsular de la mama desde que Schlesinger en 2002³⁹ reportó por primera vez el uso de Zafirlukast en su práctica diaria. Posteriormente Bastos et al^{40,49} demuestra los efectos directos e indirectos del zafirlukast sobre la capsula periprotésica, evidenciando cápsulas menos gruesas, mas delgadas, con menor densidad celular (miofibroblastos), menor respuesta inflamatoria y con menor depósito de colágeno.

Es así como inicia una corriente de tratamiento nueva y efectiva para la contractura capsular, que se ha desarrollado con mayor popularidad en Europa. ⁴¹⁻⁴⁵

Los resultados aquí presentados demuestran una respuesta favorable al tratamiento con Montelukast en pacientes con contracturas capsulares moderadas a severas, después de la realización de reconstrucciones mamarias con implantes de gel de silicón, observando para el grupo experimental una disminución de la contractura capsular (disminución de un grado hasta incluso dos grados en la escala de Baker) 16.6% a los quince días (T1), 52% después del primer mes (T2), 37.5% después del segundo mes (T3) y 43.75% a los 3 meses T(4). Con resultados estadísticamente significativos con intervalos de confianza del 95% y $p < 0.05$, en comparación con el grupo control con placebo que no demostró ninguna mejoría en el curso de los tres meses que duro el estudio. En un estudio de Scuderi et al ⁴¹ se encontraron resultados similares al administrar Zafirlukast observando respuesta al tratamiento del 69% después del primer mes, 16.78% después de los tres meses y 24.01% a los 6 meses. En comparación con placebo con repuestas a tratamiento de 0.003% al mes, 0.95% a los tres meses y 2.10% a los 6 meses.

En nuestro estudio también se observó que mientras mayor sea el grado de severidad de la contractura, mayor efectividad presenta el medicamento después de 60 días de ingesta. En donde de 6 de los 11 pacientes que presentaron remisión completa de la sintomatología, pasaron de Baker IV al inicio del tratamiento a Baker I al final del tratamiento con Montelukast. Patrones similares reporta Huang et al en un estudio reciente de 2010, ³⁷ en el que administró Montelukast a 19 pacientes con un seguimiento promedio de 19 meses.

En cuanto al grado de satisfacción del paciente al aplicar la encuesta al final del estudio se demostró que el 44.4% de los paciente presentó mejoría significativa y 40.7% completa remisión de la sintomatología en el grupo experimental, lo cual fue correspondiente con la respuesta al tratamiento que tuvieron los paciente en la segunda mitad del estudio. Resultdos similares presentan Reid ⁴² y Scuderi ⁴¹ en sus

estudios realizados con Zafirlukast, en los que una respuesta acumulativa positiva se hizo evidente en un 75.7% de todas las mamas tratadas en el seguimiento llevado a 3 meses.

Ningún paciente presentó efectos adversos graves relacionados con la ingesta de Montelukast, únicamente dos pacientes presentaron náusea y cefalea a los 60 días del estudio, dicha sintomatología cedió con analgésicos sin la necesidad de suspender el medicamento.⁵²

En el caso de las paciente del grupo B que no presentaron mejoría con el placebo, fueron protocolizadas de forma rutinaria al término del estudio para su manejo quirúrgico con capsulectomía y recambio de implantes.

Cabe resaltar que el tipo de pacientes que se manejaron en este estudio son pacientes postmastectomizadas a las que en la mayor parte de los casos se les administró radioterapia, siendo esta un factor de riesgo importante para la formación de contractura capsular ya que la calidad de los tejidos de cobertura es muy deficiente y el proceso inflamatorio que se ve secundario a la radioterapia, condiciona cápsulas de difícil control en las pacientes. Sapountzis et al⁵¹ demuestran en su revisión de la literatura el efecto protector de los medicamentos antagonistas del receptor de leucotrienos (Zafirlukast), en la contractura producida postrradiación alrededor de los implantes de silicón, al actuar en contra de la acción de TGF el cual juega un papel crucial el proceso fibrótico. Lo que puede llevar a pensar que este tipo de medicamentos puede ser utilizado como forma profiláctica en pacientes con antecedentes de radioterapia y que presentan grados de contractura de moderada a severa.

X. CONCLUSIONES

En nuestro estudio se demostró que el tratamiento de la contractura capsular de grado severo a moderado (Baker III y IV) con Montelukast, puede reducir efectivamente la sintomatología en un 43.75% a los tres meses, incluso llegando a la remisión de los síntomas en el 40.7% de los casos.

La mejoría clínica es valorable en promedio a los 60 días de la administración continua de Montelukast en casos severos. Sin embargo en casos moderados se pueden observar cambios incluso dentro de los primeros 15 días.

Hoy en día el tratamiento de la contractura capsular es esencialmente quirúrgico y consiste en la capsulotomía o la capasulectomía con la sustitución de la prótesis, sin embargo estos procedimientos llevan una alta tasa de recidiva. Por lo tanto podemos concluir que el Montelukast es una opción terapéutica dado los beneficios y la baja incidencia de efectos adversos, ya que estos sólo se presentaron en 2 pacientes (3.7%), los cuales fueron cefalea y náuseas, que cedieron con la administración de analgésicos.

XI .BIBLIOGRAFIA

1. Guridi R, Arriagadas J. Cirugía de aumento mamario. Rev. Med. Clin. Condes 2010; 21(1) 107-112.
2. Trigos I. Los implantes mamarios lisos ¿son obsoletos en la actualidad?. Cir Plast 2005; 15 (2) 70-72.
3. Schaub T, Ahmad J. Capsular contracture with breast implants in the cosmetic patient: saline versus silicone a systematic review of the literatura. Plastic and Reconstructive Surgery. 2010; 126 (6) 2141-2151.
4. Dagnino B. Actualización en reconstrucción mamaria. Rev. Med. Clin. Condes 2001; 21 (1) 51-55.
5. Adams W, Haydon S. A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117 (4) 1214-1219.
6. Katzel E, Koltz P. A novel animal model for studying silicone gel-related capsular contracture. Plastic and Reconstructive Surgery. 2010; 126(5) 1483-1491.
7. Kim E, Holmich L. Capsular contracture after cosmetic breast implant surgery in denmak. Annals of Plastic Surgery. 2001; 47 (4) 359-366.
8. Araco A, Caruso R. Capsular contractures : a systematic review. Plastic and Reconstructive Surgery. 2009; 124 (6) 1808-1819.
9. Schreml S, Heine N. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. Annals of Plastic Surgery. 2007; 59 (2) 126-131.
10. Peña C. Influencia de cargas triboeléctricas y de la contaminación sintomática de los implantes. Cir. Plast. Iberolatínamer. 2007; 33 (4) 209-214.
11. Moyer H, Losken A. The influence of silicone gel bleed on capsular contracture in capsular contracture: a generational study. Plastic and Reconstructive Surgery. 2008; 122 (6) 456-463.
12. Tamboto H, Vickery K. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following agumentation mammoplasty. Plastic and Reconstructive Surgery. 2010; 126 (3) 835-843.

13. Wong Ch, Tan B. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 118 (5) 1224-1236.
14. Vazquez G, Pellón A. Los microtraumatismos como etiología del seroma tardío en la mamoplastía de aumento. *Cir. Plast. Iberolatinamer*. 2011; 37 (3) 215-221.
15. Escamilla J, Hoyer O. Aumento mamario y el fenómeno de la doble cápsula. *Cir Plast* 2006; 16 (2) 95-97.
16. Prantl L, Angele P. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 118 (1) 225-231.
17. Ulrich D, Lichtenegger F. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, aminoterminal propeptide of collagen type iii, and hyaluronan in sera and tissue of patients with capsular contracture after augmentation with triluminescent breast implants. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 114 (1) 229-237.
18. Preston J. Talc and capsular contracture. *Annals of Plastic Surgery*. 2004; 52 (3) 288-293.
19. Barnsley P, Sigurdson L. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 117 (7) 2182-2191.
20. Marques M, Brown S. Long-term follow up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2010; 126 (3) 769-779.
21. Zahavi A, Skalir L. Capsular contracture of the Breast, working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Annals of Plastic Surgery*. 2006; 57 (3) 248-251.
22. Spear S, Mesbahi A. Implant based reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2007; 34: 63-73.

23. Henriksen T, Fryzek J. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation. A prospective study of risk factors. *Annals of Plastic Surgery*. 2005; 54 (4) 343-352.
24. Hardwicke J, Prinsloo D. An analysis of 277 consecutive latissimus dorsi breast reconstruction: a focus on capsular contracture. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011; 128 (1) 63-71.
25. Spear S, Howard M. The infected or exposed breast implant: management and treatment strategies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004; 113 (6) 1634-1644.
26. Barrantes M, Perez M. Formacion de hematoma tardío postmamoplastia de aumento. *An Med (Mex)* 2011; 56 (2) 104-107.
27. Grella E, Grella R. Modification of cystenyl leucotriene receptors expression in capsular contracture. *Annals of Plastic Surgery*. 2009; 63 (2) 206-209.
28. Bjorn G. Rosenkrantz L. Delayed breast implant reconstruction. Is radiation therapy associated with capsular contracture or reoperations?. *Annals of Plastic Surgery*. 2012; 68 (3) 246-252.
29. Ventura O, Marcello G. Implantes mamarios en el plano subfacial en reemplazo del bolsillo subglandular: un cambio logico. *Cir. Plast. Iberolatinamer*. 2006; 32 (1) 11-16.
30. Macadam S, Clugston P. Retrospective case review of capsular contracture after two-stage breast reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*. 2004; 53 (5) 420-424
31. Hodgkinson D. The management of anterior chest wall deformity in patients presenting for breast augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002; 109 (5) 1714-1724.
32. Tebbets J. "Out points" criteria for breast implant removal without replacement and criteria to minimize reoperations following breast augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004; 114 (5) 1258-1263.
33. Spear S, Carter M. The correction of capsular contracture by conversion to dual plane positioning: technique and outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003; 112 (2) 456-467.

34. Paetau A, McLaughlin S. Capsular contracture and possible implant rupture: is magnetic resonance imaging useful?. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010; 125 (3) 830-836.
35. Revueltas B. Mamoplastia de aumento secundaria. Evaluacion de problemas, resultados y alternativas de solución. *Cir Plast. Iberolatiner*. 2012; 38 (1) 9-26.
36. Collins N, Sharpe D. Recurrence of subglandular breast implant capsular contracture: anterior versus total capsulectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000; 106 (4) 792-798.
37. Huang C, Handel N. Effects of Singulair (Montelukast) Treatment for Capsular Contracture. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010; 30 (3) 404-410.
38. Carpaneda C. Inflammatory reaction and CC around smooth silicone implants. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1997; 21: 110-114.
39. Schlesinger S L, Ellenbogen R. Zafirlukast (Accolate): a new treatment for Capsular Contracture. *Aesthetic Surgery Journal*. 2002; 22(4) 329-336.
40. Bastos E, Neto M S, Histologic Analysis of Zafirlukast effect on capsule formation Around Silicone Implants. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2007; 31: 559-565.
41. Scuderi N, Mazzocchi M. The effects of Zafirlukast on Capsular contracture: Preliminary Report. *Aesthetic Plastic Surgery* 2006; 30: 513-520.
42. Reid R, Greve S. The effect of Zafirlukast on Early Capsular Contracture in the Primary Augmentation Patient: A pilot Study. *Aesthetic Surgery Journal*. 2005; 25(1) 26-30.
43. Grykiewicz J, Investigation of Accolate and Singulair for treatment of Capsular Contracture Yields Safety Concerns. *Aesthetic Surgery Journal*. 2003; 23(2) 98-102.
44. Riccioni G, Bucciarelli T. Antileukotriene drugs: clinical applications, effectiveness and safety. *Current Med Chem*. 2007; 14: 1966-1977.
45. Moufarrege R, Beauregard G, Bosse JP, Papillon J, Perras C: Outcome of mammary capsulotomies. *Ann Plast Surg* 1987;19(1):62-64.
46. Baran CN, Peker F, Ortak T, Sensoz O, Baran NK: A different strategy in the surgical treatment of capsular contracture: leave capsule intact. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25(6):427-431

47. Spear SL, Carter ME, Ganz JC: The correction of capsular contracture by conversion to “dual-plane” positioning: technique and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(7):103S–113.
48. Spano A, B Palmeri. Reduction of Capsular Thickness around Silicone Breast Implants by Zafirlukast in Rats. *European Surgical Research*. 2008; 41:8-14.
49. Bastos E M, Neto M. Effect of Zafirlukast on Capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cirúgica Brasileira*. 2012; 27 (1): 2-6.
50. Yang JD, Kwon O. The effect of Montelukast and Antiadhesion Barrier Solution on the Capsule Formation after Insertion of Silicone Implants in a White Rat Model. *European Surgical Research*. 2013; 51:146-155.
51. Sapountzis S, Kim J. The effect of Zafirlukast on capsule formation in post-radiation silicone implants. *Medical Hypotheses*. 2012; 78: 787-789.
52. *Diccionario de Especialidades Farmaceuticas PLM*. Editorial PLM Mexico. Edición 61 2015.

XII. ANEXOS

1. ESCALA DE CLASIFICACION DE BAKER PARA LA CONTRACTURA CAPSULAR

La contractura puede ser unilateral o bilateral, la clasificación utilizada para clasificar el grado de contractura es la escala de Baker:

Grado I: mama normal, blanda sin dolor ni deformidad.

Grado II: mama de consistencia firme, no dolor ni deformidad.

Grado III: mama de consistencia firme, con deformidad aparente sin dolor.

Grado IV: mama de consistencia dura, con gran distorsión y dolor.

TOMADO DE :

Zahavi A, Skalir L. Capsular contracture of the Breast, working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Annals of Plastic Surgery*. 2206: 57 (3) 248-251.

Spear S. Mesbahi A. Implant based reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2007; 34: 63-73.

GRADO II: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME, NO DOLOR, NO DEFROMIDAD	GRADO IV: MAMA DURA, CON GRAN DISTORSION Y DOLOR
GRADO DE CONTRACTURA CAPSULAR DESPUES DEL INICIO DEL TX. (BAKER)	30 DIAS
GRADO I: MAMA NORMAL, BLANDA SIN DOLOR SIN DEFORMIDAD	GRADO III: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME CON DEFORMIDAD, SIN DOLOR
GRADO II: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME, NO DOLOR, NO DEFROMIDAD	GRADO IV: MAMA DURA, CON GRAN DISTORSION Y DOLOR
GRADO DE CONTRACTURA CAPSULAR DESPUES DEL INICIO DEL TX. (BAKER)	60 DIAS
GRADO I: MAMA NORMAL, BLANDA SIN DOLOR SIN DEFORMIDAD	GRADO III: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME CON DEFORMIDAD, SIN DOLOR
GRADO II: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME, NO DOLOR, NO DEFROMIDAD	GRADO IV: MAMA DURA, CON GRAN DISTORSION Y DOLOR
GRADO DE CONTRACTURA CAPSULAR DESPUES DEL INICIO DEL TX. (BAKER)	90 DIAS
GRADO I: MAMA NORMA, BLANDA SIN DOLOR SIN DEFORMIDAD	GRADO III: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME CON DEFORMIDAD, SIN DOLOR
GRADO II: MAMA DE CONSISTENCIA FIRME, NO DOLOR, NO DEFROMIDAD	GRADO IV: MAMA DURA, CON GRAN DISTORSION Y DOLOR
GRADO DE SATISFACCION DEL PACIENTE AL TERMINO DEL TRATAMIENTO	COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO
0= empeoramiento 1= sin cambios 2= mejoría 3= mejoría significativa 4= completa remisión.	<ul style="list-style-type: none"> • INFECCION RESPIRATORIA ALTA • CEFALEA • DOLOR ABDOMINAL • DIERREA • NAUSEA O VOMITO • REACCIONES ALERGICAS ERUPCIONES CUTANEA, RASH