



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

FACTORES DE RIESGO DE MAL PRONÓSTICO
TRAS CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE LA MAMA
TRAS MASTECTOMÍA. IMPACTO EN LA CALIDAD DE
VIDA PERCIBIDA.

D. FRANCISCO JOSÉ RAMOS SOLER

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

FACTORES DE RIESGO DE MAL PRONÓSTICO
TRAS CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE LA MAMA
TRAS MASTECTOMÍA. IMPACTO EN LA CALIDAD
DE VIDA PERCIBIDA.

Autor: D. Francisco José Ramos Soler

Director/es: D. José Aguilar Jiménez

D. José Luis Aguayo Albasini

D. Benito Manuel Flores Pastos



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. FRANCISCO JOSÉ RAMOS SOLER

doctorando del Programa de Doctorado en

CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

FACTORES DE RIESGO DE MAL PRONÓSTICO TRAS CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE LA MAMA TRAS MASTECTOMÍA. IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA.

y dirigida por,

D./Dña. José Luis Aguayo Albasini

D./Dña. José Aguilar Jiménez

D./Dña. Benito Manuel Flores Pastor

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 25 de septiembre de 2024

Fdo.: Francisco José Ramos Soler

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Agradecimientos

Gracias a mis directores (Dr. Aguilar y Dr. Flores) y tutor (Dr. Aguayo) por la paciencia y la dedicación a lo largo de los años para acabar este proyecto.

A mi estadístico de confianza, amigo y maestro, por sus impagables aportaciones a este trabajo.

Gracias a todos los compañeros y compañeras del Servicio de Cirugía del Hospital Morales Meseguer por ser la base sobre la que se cimenta mi conocimiento.

Gracias a las pacientes que han participado en este estudio, son el motor final por el que debemos seguir avanzado.

Quiero dar las gracias a mi hermano, Luis, por estar siempre disponible, en las buenas y en malas.

A mis primos y toda mi familia política que han comprendido mis ausencias, idas y venidas de esta temporada y me han recibido siempre con una sonrisa.

A mis padres, gracias por guiarme.

Y por último, a mi pareja, Lucía, le quiero agradecer su apoyo y comprensión en todo el proceso, estando siempre optimista en los peores momentos. Sin ella ni yo sería quien soy.

“No hay que temer a nada en la vida, solo tratar de comprender”

Marie Curie

ÍNDICE

1. Índice de abreviaturas y acrónimos.....	1
2. Resumen/Abstract	3
3. Índice de figuras y tablas	9
4. Introducción	13
4.1 Perspectiva general del cáncer de mama.....	15
4.2 Anatomía de la mama.....	19
4.3 Etiología del cáncer de mama	25
4.4 Subtipos histológicos y clasificación molecular.....	27
4.5 Perspectiva histórica sobre el tratamiento del cáncer de mama	34
4.6 Tendencias actuales de la cirugía de mama	42
4.7 Reconstrucción de mama tras mastectomía.....	44
4.7.1 Indicaciones de reconstrucción	45
4.7.2 Técnicas de reconstrucción.....	46
4.7.2.1 Autólogas	46
4.7.2.2 Aloplásticas	50
4.8 Consideraciones de las reconstrucciones protésicas	53
4.8.1 Expansores o reconstrucción en dos tiempos	54
4.8.2 Prótesis directa o reconstrucción en un tiempo	56
4.8.3 Localización de la prótesis	57
4.8.4 Uso de las matrices de colágeno acelulares	57
4.8.5 Futuro de la reconstrucción protésica	59
4.9 Tratamiento no quirúrgico	60
4.9.1 Neoadyuvancia y adyuvancia.....	60
4.9.2 Tratamiento radioterápico	61
4.9.3 Tratamiento quimioterápico.....	63
4.9.4 Tratamiento hormonal	70
4.10 Complicaciones de la reconstrucción de mama.....	71
4.10.1 Seroma	71
4.10.2 Hematoma	72
4.10.3 Infección	72
4.10.4 Necrosis del colgajo o CAP.....	74
4.10.5 Contractura capsular.....	75
4.11 Pérdida del implante	76
4.12 Calidad de vida y reconstrucción protésica.....	78
4.12.1 Importancia del BREAST-Q.....	79
5. Hipótesis y Objetivos	81

5.1 Justificación del estudio.....	83
5.2 Hipótesis	84
5.3 Objetivos	85
6. Material y método	87
6.1 Población	89
6.2 Ámbito de estudio.....	89
6.2.1 Selección de pacientes	90
6.3 Selección y organización de variables	90
6.3.1 Variables preoperatorias	90
6.3.2 Variables perioperatorias	92
6.3.3 Variables postoperatoria	93
6.3.4 Variables tras la presencia de complicación	94
6.4 Registro de casos.....	96
6.5 Calidad de vida percibida	97
6.6 Análisis estadístico	99
6.7 Consideraciones éticas	100
7. Resultados.....	103
7.1 Análisis descriptivo de la muestra.....	105
7.2 Resultados en relación con el objetivo principal: Creación de herramienta <i>predictiva de pérdida protésica</i>	108
7.2.1 Análisis univariante	108
7.2.2 Análisis multivariante	109
7.2.3 Construcción de una herramienta predictiva de pérdida de implante primario	110
7.2.4 Validación interna.....	111
7.3 Resultados en relación con el Objetivo secundario 1: <i>Categorizar las complicaciones en la reconstrucción protésica de mama en nuestro ámbito</i>	113
7.4 Resultados en relación con el Objetivo secundario 2: Establecer los factores de riesgo de mal pronóstico en el proceso de reconstrucción de mama.....	117
7.5 Resultados en relación con el Objetivo secundario 3: Evaluar la <i>seguridad del uso de mallas de colágeno acelular en la reconstrucción protésica de mama</i>	118
7.6 Resultados en relación con el Objetivo secundario 4: Evaluar la factibilidad del uso de BREAST-Q online en nuestro ámbito para la medición de calidad de vida percibida en la reconstrucción protésica de mama tras mastectomía	119
7.6.1 Análisis univariante sobre corte total	119
7.6.2 Análisis descriptivo.....	119
7.6.3 Análisis bivariante	121
8. Discusión	123
9. Conclusiones	169

10. Bibliografía.....	173
11. Anexos	217
Anexo I: Adaptación online del cuestionario BREAST – Q sobre reconstrucción de mama. QR de acceso al cuestionario.....	219
Anexo II: Autorización de comité de ética.	220
Anexo III: flujo de trabajo propuesto en este estudio para el protocolo “Reconstrucción de mama” en nuestro medio para pacientes fumadoras. RP: Reconstrucción protésica.	221
Anexo IV: flujo de trabajo propuesto en este estudio para el protocolo “Reconstrucción de mama” en nuestro medio para pacientes No fumadoras. RP: Reconstrucción protésica.	222

1. Abreviaturas y acrónimos

- **OR:** Odds Ratio
- **IC:** intervalo de confianza
- **CM:** cáncer/es de mama
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer
- **CV:** calidad de vida
- **RT:** radioterapia
- **QT:** quimioterapia
- **HT:** hormonoterapia
- **CAP:** complejo areola-pezones
- **FR:** factor/es de riesgo
- **CDIS:** carcinoma ductal *in situ*
- **CDI:** carcinoma ductal invasivo
- **RE:** receptor/es de estrógenos
- **RP:** receptor/es de progesterona
- **Her-2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **SSM:** *skin-sparing mastectomy*
- **NSM:** *nipple-sparing mastectomy*
- **DA:** dorsal ancho
- **TRAM:** colgajo de músculo recto transversal del abdomen
- **DIEP:** colgajo perforante de arteria epigástrica inferior profunda
- **LACG:** linfoma anaplásico de células grandes
- **RTPM:** radioterapia postmastectomía
- **NSABP:** *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*
- **5-FU:** 5-fluoruracilo
- **IA:** inhibidores de la aromatasa
- **IMC:** índice de masa corporal
- **PIP:** pérdida de implante primario
- **RTIM:** radioterapia de intensidad modulada
- **UPM:** Unidad de Patología de la Mama

- **LOESS:** *locally estimated scatterplot smoothing*
- **TPN:** terapia de presión negativa
- **ACS:** Colegio Americano de Cirujanos
- **BRA:** *Breast Reconstruction Risk Assessment*

2. Resumen/Abstract

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres y su adecuado proceso de diagnóstico y tratamiento afecta tanto a sus posibilidades de supervivencia como a su calidad de vida. En las pacientes que la desean, la reconstrucción tras mastectomía por cáncer de mama se ha convertido en un recurso fundamental en el tratamiento integral de este. Sus complicaciones no solo pueden afectar a la calidad de vida de las mujeres, sino que pueden retrasar el comienzo o seguimiento de los tratamientos adyuvantes. La pérdida del implante es el resultado final de otras complicaciones por lo que conocer la frecuencia y los factores que influyen en ella es de vital importancia.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo entre enero de 2010 y diciembre de 2021 y estudio transversal de calidad de vida entre julio de 2022 y enero de 2023. Se incluyeron pacientes intervenidas de cáncer de mama con reconstrucción protésica y con seguimiento en nuestro centro. Se realizó: (1) Elaboración de herramienta predictiva de pérdida de implante, análisis multivariante y regresión logística binaria, se calculó la validez interna y se diseñaron una curva de calibración LOESS y una curva ROC, con especificidad y sensibilidad. (2) Medida de las complicaciones tras reconstrucción protésica en nuestro medio. (3) Determinar los factores de riesgo de mal pronóstico para pérdida de implante en nuestro medio. (4) Evaluación de la seguridad de las mallas de colágeno acelular en cirugía de reconstrucción protésica. (5) Evaluación de la factibilidad de uso de BREAST-Q *online* como medida de calidad de vida. Se realizó el análisis comparativo tanto por respuestas individuales como por esferas de calidad de vida analizadas en el cuestionario BREAST-Q.

Resultados: se analizaron un total de 216 intervenciones de mastectomía y reconstrucción protésica, realizadas en 144 (66%) casos de forma unilateral y en 72 (34%) casos de forma bilateral. En 36 (16,6%) casos se precisó la retirada del implante protésico primario. Se encontraron diferencias significativas en las variables: edad

menor de 50 años (Odds Ratio (OR) = 0,55; IC95% 0,3-0,99), tabaquismo (OR = 5; IC95% 2,3-10,97), radioterapia postoperatoria (OR = 7,44; IC95% 3,4-16,4) y quimioterapia postoperatoria (OR = 2,5; IC95% 1,1-5,9), siendo estos factores predictores independientes de pérdida de implante primario. A partir del modelo de regresión logística, se realizó una *herramienta predictiva de pérdida de implante primario*, con una buena calibración (test de Hosmer-Lemeshow: $p = 0,247$) y con el mayor índice de Youden (0,7) en el 18,5% de riesgo de pérdida de implante primario (sensibilidad = 78%; especificidad = 85%). La complicación más frecuente que llevó a la retirada del implante fue la secuencia necrosis-infección, con 16 (44%) casos, seguida de la necrosis aislada en 15 (42%) casos. Se realizó rescate con nueva reconstrucción protésica o nueva reconstrucción autóloga en 18 (50%) casos de las pacientes que tuvieron pérdida de implante primario, siendo el fallo de la reconstrucción de 18 (8%) casos sobre el total. No se encontró relación entre el uso de mallas de colágeno acelular y el desarrollo de complicaciones. No se encontró diferencias significativas en calidad de vida entre las pacientes que sufrieron pérdida de implante primario y las que no.

Conclusiones: es posible crear una herramienta predictiva de pérdida de implante, siendo los principales factores de riesgo la edad, el tabaquismo, la radioterapia postoperatoria y la quimioterapia postoperatoria. La complicación más frecuente fue la asociación necrosis-infección. Las mallas de colágeno acelular no se relacionan con mayor número de complicaciones. La calidad de vida no se ve afectada por la pérdida de implante primario.

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women, and the appropriate diagnostic and treatment processes not only affect survival chances but also quality of life. For patients who opt for it, breast reconstruction following mastectomy due to breast cancer has become a fundamental component of comprehensive treatment. Its complications can not only impact women's quality of life but also delay the initiation or continuation of adjuvant therapies. Implant loss is the ultimate outcome of other complications, making it crucial to understand the frequency and contributing factors to this issue.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted from January 2010 to December 2021, along with a cross-sectional study on quality of life between July 2022 and January 2023. The study included breast cancer patients who underwent prosthetic reconstruction and were followed up at our center. The following were performed: (1) Development of a predictive tool for implant loss. A multivariate analysis and binary logistic regression were conducted, internal validity was calculated, and both a LOESS calibration curve and a ROC curve (with specificity and sensitivity) were designed. (2) Measurement of complications following prosthetic reconstruction in our setting. (3) Identification of risk factors for poor prognosis in our setting. (4) Evaluation of the safety of acellular collagen matrices in prosthetic reconstruction surgery. (5) Assessment of the feasibility of using the BREAST-Q online tool as a measure of quality of life. A comparative analysis was performed based on individual responses as well as the quality of life domains analyzed in the BREAST-Q questionnaire.

Results: A total of 216 mastectomy and prosthetic reconstruction procedures were analyzed, 144 (66%) performed unilaterally and 72 (34%) bilaterally. In 36 cases (16.6%), removal of the primary prosthetic implant was necessary. Significant differences were found in the following variables: age under 50 years (Odds Ratio [OR] = 0.55; 95% Confidence Interval CI]: 0.3-0.99), smoking (OR = 5; 95% CI: 2.3-10.97), postoperative

radiotherapy (OR = 7.44; 95% CI: 3.4-16.4), and chemotherapy (OR = 2.5; 95% CI: 1.1-5.9), with these being independent predictors of primary implant loss. Based on the logistic regression model, a predictive tool for primary implant loss was developed, demonstrating good calibration (Hosmer-Lemeshow test: $p = 0.247$) and achieving the highest Youden index (0.7) at an 18.5% risk of primary implant loss (sensitivity = 78%; specificity = 85%). The most frequent complication leading to implant removal was the necrosis-infection sequence, observed in 16 cases (44%), followed by isolated necrosis in 15 cases (42%). Rescue with either a new prosthetic reconstruction or a new autologous reconstruction was performed in 18 patients (50%) who experienced primary implant loss, with reconstruction failure occurring in 18 (8%) of the total cases. No association was found between the use of acellular collagen matrices and the development of complications. There were no significant differences in quality of life between patients who experienced primary implant loss and those who did not.

Conclusions: It is possible to develop a predictive tool for implant loss, with the main factors being age, smoking, postoperative radiotherapy, and postoperative chemotherapy. The most frequent complication was the necrosis-infection association. Acellular collagen matrices are not associated with a higher number of complications. Quality of life is not affected by primary implant loss.

3. Índice de figuras y tablas

- Figuras

Figura 1 Evolución de los casos de cáncer de mama en la Región de Murcia desde 2017 a 2023. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer (4)	16
Figura 2. Distribución de casos nuevos por grupos de edad en España en 2022 (adaptación propia) (8).....	17
Figura 3. Esquema de la anatomía de la mama femenina. Gray's Anatomy for Students (24).....	20
Figura 4. Esquema unidad ductolobulillar e histología de la glándula mamaria. Imagen (a): representación; Imagen (b): histología con hematoxilina eosina (27).....	22
Figura 5. Representación de la distribución arterial de la mama. A. = arteria (33).....	23
Figura 6. Representación de los niveles de Berg. I: antes del bode lateral del pectoral menor; II: por debajo del pectoral menor; III: borde medial del pectoral menor (36)....	24
Figura 7 . Ilustración de la mastectomía radical de Halsted. Adaptación de <i>Terese Winslow LLC</i> © 2022	37
Figura 8. Esquema de cirugía conservadora de la mama (31).....	38
Figura 9. Esquema de mastectomía ahorradora de piel a través de una incisión periareolar (96)	40
Figura 10. Ratios de cirugía conservadora (BCS), mastectomía unilateral (UM) y mastectomía bilateral (BM) en Estados Unidos entre 2008 y 2020. <i>Surgery rate</i> = porcentaje de cirugía; <i>Year</i> = año (109).....	43
Figura 11. Colgajo dorsal ancho (130)	47
Figura 12. Colgajo Transverso del recto abdominal (131).....	48
Figura 13. Colgajo Perforantes del pedículo de la Epigástrica Profunda (esquema de Scott Holmes)	49
Figura 14. Ejemplos de diferentes perfiles de prótesis. Fuente: Dr. Jorge Aso (página web).....	52
Figura 15. Ejemplo de forma de prótesis. Adaptación: Dr. Torres Corpa (página web) 53	
Figura 16. Ejemplo de proceso de expansión de tejido de mama. Figura de: <i>The Plastic & Reconstructive Surgery Group</i>	55
Figura 17. Colocación de malla de colágeno acelular durante la reconstrucción de mama	58
Figura 18. Ejemplo de las publicaciones registradas en el buscador Pubmed con el término <i>breast reconstruction</i> entre 1994 y 2023	59

Figura 19. Fórmula de la herramienta predictiva “pérdida implante primario”. RPO = radioterapia postoperatoria; QPO = quimioterapia postoperatoria.....	110
Figura 20. Curva ROC para predicción de pérdida protésica	111
Figura 21. Curva de calibración LOESS en la que se representa el ajuste de mínimos cuadrados entre la probabilidad pronosticada por el modelo, y la observada en la muestra.....	112
Figura 22. Curva de Kaplan Meier para retirada protésica en las pacientes que precisaron de extracción de prótesis.....	113
Figura 23. Técnica realizada en la nueva reconstrucción tras la pérdida de implante primario.....	115
Figura 24. Diagrama de flujo de las pacientes incluidas, las reconstrucciones realizadas y el proceso de seguimiento hasta el resultado final	116
Figura 25. Frecuencia de las variables clínicas y postoperatorias que se relacionada con la pérdida de implantes. PO: postoperatorio; PI: pérdida de implante	117
Figura 26. Medianas de esferas de BREAST-Q en nuestra serie.....	120
Figura 27. Comparación de medianas de esferas de calidad de vida de BREAST-Q. PIP: pérdida de implante primario.....	122
Figura 28. Ejemplo de pacientes tratadas con terapias de presión negativa tras necrosis cutánea en nuestro centro. Paciente 1: necrosis del complejo areola pezón y dehiscencia de la herida tras mastectomía con reconstrucción protésica tratada con terapia de presión negativa durante 4 meses. Paciente 2: dehiscencia de la herida tras cirugía conservadora tratada con terapia de presión negativa durante 2 semanas.....	145

- Tablas

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en la mujer (41–47)	25
Tabla 2. Definición de inmunofenotipo según la expresión de biomarcadores (62)	33
Tabla 3. Características de la mastectomía ahorradora de piel y mastectomía ahorradora de piel y complejo areola pezón (CAP) (elaboración propia).....	40
Tabla 4. Ejemplos de estudios sobre el uso de fármacos quimioterápicos en cáncer de mama. QT: quimioterapia; CMF: ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo; TC: ciclofosfamida + docetaxel; AC: doxorubicina + ciclofosfamida.....	64
Tabla 5. Factores de mal pronóstico que condicionan la necesidad de quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos y Her-2 negativo. RE: receptor de estrógeno.....	67

Tabla 6 . Ensayos clínicos activos del grupo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project a fecha de septiembre de 2024.....	69
Tabla 7. Clasificación de Baker (231).....	76
Tabla 8. Factores de riesgo de retirada protésica en cirugía reconstructiva protésica de la mama tras mastectomía.....	77
Tabla 9. Comorbilidades recogidas y su definición.	91
Tabla 10. Complicaciones recogidas en el estudio. CAP: Complejo areola-pezón	95
Tabla 11. Clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones postquirúrgicas	95
Tabla 12. Variables estudiadas en relación con el proceso de nueva construcción tras pérdida de implante primario.....	97
Tabla 13. Esferas de calidad de vida incluidas en el análisis de BREAST-Q. GP = grupo de preguntas.....	98
Tabla 14. Características clínicas, variables intraoperatorias y variables resultado de los casos estudiados. IMC: Índice de masa corporal; SSM: mastectomía ahorradora de piel; NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón; CAP: complejo areola-pezón. Datos expresados como n (%) y mediana +/- o RIC según corresponda. RIC: Rango intercuartil.	107
Tabla 15. Análisis bivalente entre pacientes de las variables preoperatorias e intraoperatorias con su Odds ratio según la posterior pérdida de implante. PIP: pérdida de implante primario; SSM: mastectomía ahorradora de piel; NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).	109
Tabla 16. Análisis bivalente y multivalente entre pacientes sin y con pérdida de implante de las variables independientes estadísticamente significativas. Post. = postoperatoria.	110
Tabla 17. Variables analizadas, su valor β y nivel de significación (p) para la creación de la herramienta predictiva tras análisis multivalente	110
Tabla 18. Características clínicas de las pacientes que han presentado explante protésico. Datos expresados como n (%) y mediana +/- o RIC según corresponda. RIC: Rango intercuartil.....	113
Tabla 19. Relación entre las complicaciones y la pérdida de implante y su Odds ratio según la necesidad de retirada de implante primario. PIP: Pérdida de implante primario; CAP: Complejo Areola-Pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).	114
Tabla 20. Características de las pacientes que presentaron pérdida de implante protésico según se realizará nueva reconstrucción o no y su Odds ratio. NR: nueva	

reconstrucción; IMC: Índice de Masa Corporal; CV: calidad de vida. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).	115
Tabla 21. Relación entre las complicaciones postoperatorias y el uso de matrices acelulares de colágeno (ACM) y su Odds ratio. CAP: Complejo Areola-Pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).	118
Tabla 22. Resultados de calidad de vida tras reconstrucción de mama expresada en mediada y rango intercuartílico (RIC).	120
Tabla 23. Resultados de calidad de vida por esferas de calidad de vida, expresado en mediana y rango intercuartílico (RIC).	120
Tabla 24. Relación entre la calidad de vida percibida y la pérdida de implante primario (PIP), expresada en mediada y rango intercuartílico (RIC) y su nivel de significación (p)	121
Tabla 25. Relación entre la calidad de vida percibida por esferas de calidad de vida y la pérdida de implante primario (PI), expresada en mediada y rango intercuartílico (RIC) y su nivel de significación (p)	122
Tabla 26. Simulación del uso de la herramienta predictiva de Pérdida de Implante propuesto en este trabajo	157

4. Introducción

4.1 Perspectiva general del cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es actualmente la neoplasia maligna más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por causa oncológica en ésta (1). Se estima que en 2020 se diagnosticaron más de 2 millones de casos nuevos en todo el mundo, y que, a lo largo de 2024, se diagnosticarán más de 36.000 casos nuevos solamente en España (2).

Desde que se empezó a registrar la incidencia del CM en España, se observó un aumento paulatino de esta, especialmente entre los años 1980 y 2000, lo cual se achacó a la mejora de las técnicas diagnósticas y al aumento de la frecuencia de la realización de pruebas de imagen por la mayor concienciación de la población respecto a los síntomas de alarma, la mejora en la adhesión poblacional a los programas de cribado y revisiones de salud en mujeres sanas asintomáticas. Entre los años 2000 y 2007, la incidencia se estabilizó y, desde entonces hasta la actualidad, se ha registrado una tendencia creciente de nuevos casos (3). Según el registro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se diagnosticaron en España 35.000 casos nuevos de CM durante 2023 (2), de los cuales, 1.016 se dieron en la Región de Murcia (4). Si se compara con las cifras recogidas en la Región de Murcia entre 2003 y 2007, que fueron de casi 600 casos nuevos al año (5), se observa un importante crecimiento de la incidencia en los últimos 20 años en nuestra comunidad, con un incremento de más de 100 casos anuales entre 2017 y 2023 (**Figura 1**). Este aumento en la incidencia supone que, previamente, la probabilidad de que antes de los 85 años una mujer desarrollara CM (lo que se ha venido denominando “riesgo vital”) fuera 1 de cada 20, mientras que actualmente se considera que esta probabilidad es de 1 de cada 8. Esta alta incidencia no repercute solo en las pacientes que tienen un diagnóstico establecido, sino que afecta, de distintas formas, a todas las mujeres. A modo de ejemplo, según la SEOM, en España, 1 de cada 5 mujeres se someterá, a lo

largo de su vida, a una biopsia de mama ante una lesión sospechosa con el objetivo de descartar malignidad (6).

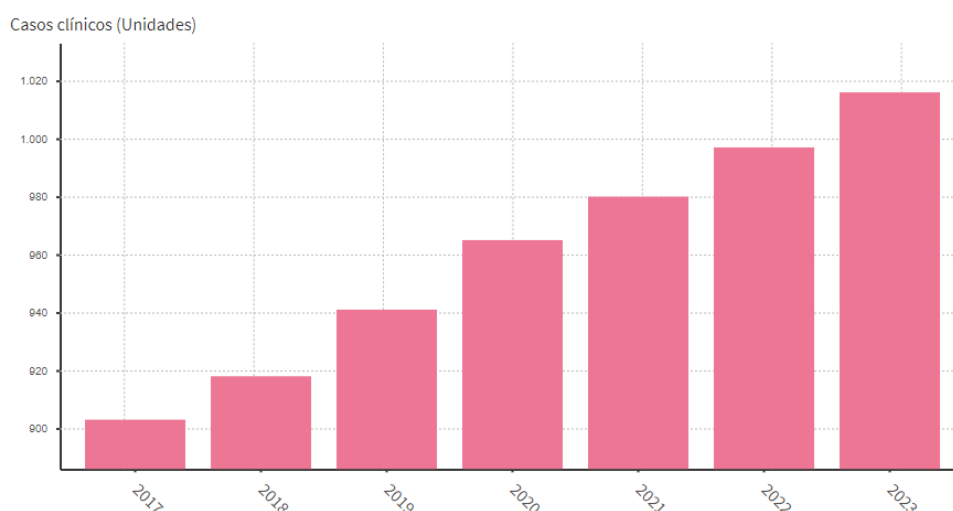


Figura 1 Evolución de los casos de cáncer de mama en la Región de Murcia desde 2017 a 2023. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer (4)

El CM presenta su mayor incidencia después de los 50 años (7). Sin embargo, cambios en los factores ambientales y de estilo de vida, unido al desarrollo de técnicas de imagen, cada vez más precisas y frecuentes, y la carga genética/epigenética, han hecho que la incidencia en pacientes más jóvenes sea cada vez mayor. Según la distribución por edad de la REDECAN, un 23% de las pacientes diagnosticadas en 2022 eran menores de 50 años (2). La distribución del resto de edades se puede ver en la **Figura 2**. Este aumento de la incidencia y el cambio en la distribución por edad ha determinado una modificación en el modelo y las técnicas de diagnóstico/tratamiento, con el aumento del número de cirugías electivas, reductoras de riesgo, y de la reconstrucción tras mastectomía (3).

Aunque en todos los países se ha observado un aumento de mortalidad en términos absolutos, secundario al aumento en la incidencia, se observa una disminución de la mortalidad en términos relativos junto a un aumento de la supervivencia global. En Europa, donde existen distintos registros gubernamentales en muchos países, se

observa una disminución en la mortalidad por CM de forma global (datos de 2023) (8,9), lo que se ha relacionado con una mejora en el tratamiento médico y quirúrgico. En términos estatales, España lidera el ranking en cuanto al aumento de la supervivencia, con una mortalidad un 30% menor que la más alta en Europa (10). Pese a que los datos pueden parecer optimistas, la cifra en términos absolutos asciende a unas 6.500 mujeres fallecidas por cáncer de mama al año en España (11).

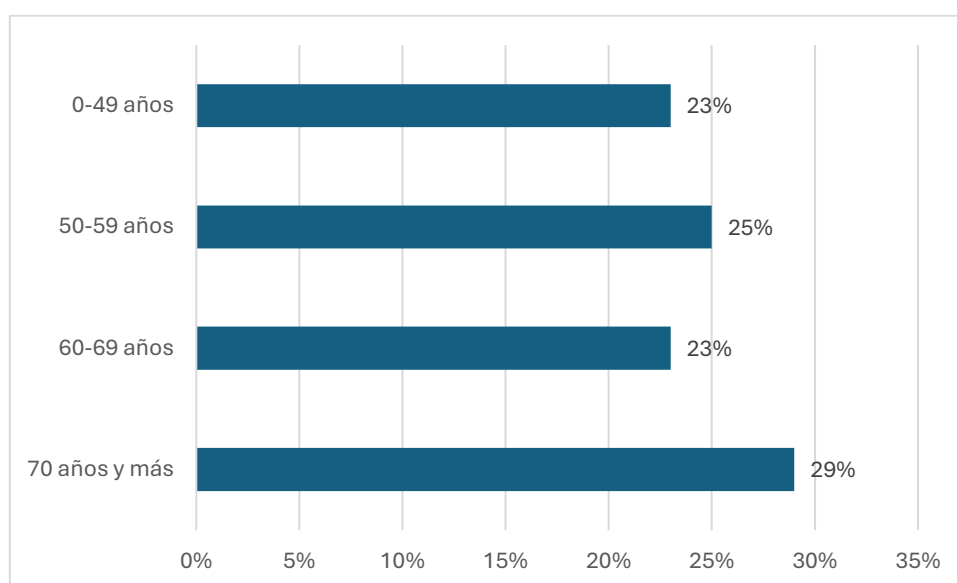


Figura 2. Distribución de casos nuevos por grupos de edad en España en 2022 (adaptación propia) (8)

El abordaje diagnóstico-terapéutico del CM se enfoca en la actualidad desde una aproximación multidisciplinar con la finalidad de aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global y buscando la mínima repercusión posible en la calidad de vida (CV) de las pacientes (12). Los pilares fundamentales de este tratamiento han sido el diagnóstico precoz, la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la hormonoterapia (HT) y, en los últimos años, la inmunoterapia, todo ello dirigido con un enfoque personalizado, adaptado a cada caso y a cada paciente. El conjunto de estas acciones, su engranaje operativo y su progresiva mejora

a lo largo de los años, ha sido el responsable de la disminución de la mortalidad de la que hablábamos en el párrafo anterior (12).

Tanto el diagnóstico de CM como su tratamiento suponen una gran alteración del estado físico y emocional de las pacientes (13). Es por ello por lo que, con el objetivo de disminuir este trauma, las acciones dirigidas a acabar con la presencia del tumor van acompañadas de las encargadas de disminuir, en la medida de lo posible, la repercusión de la enfermedad y de su tratamiento sobre la mujer (14). En el caso específico de la cirugía, este objetivo ha llevado a la popularización y diversificación de múltiples técnicas, desde una perspectiva denominada “oncoplástica”, que incluye desde diversos, y más o menos complejos, aspectos técnicos para mejorar los resultados de la cirugía conservadora hasta diferentes técnicas de reconstrucción inmediata o diferida tras la mastectomía, cuando esta es necesaria. Respecto a la reconstrucción, según las diferentes series, aunque la variedad entre países y por grupos de edad es muy grande, se estima que entre un tercio y la mitad de las pacientes que se someten a una mastectomía se realizan, además una reconstrucción (13,15–17). La reconstrucción, si bien ha demostrado no interferir con el tratamiento oncológico y tener importantes mejoras en la CV de las pacientes, no está exenta de riesgos y puede llevar a complicaciones graves que consiguen el efecto contrario al deseado: una disminución de la CV y un posible retraso en el tratamiento (18). De entre las posibles complicaciones, una de las más temidas, que suele aparecer como la forma final de muchas otras aparentemente menores, es el fallo en la reconstrucción postmastectomía, con la pérdida total de la mama reconstruida (19). Esta complicación no solo supone un duro golpe para las pacientes a nivel anímico, sintiendo que retroceden en el plan de tratamiento de su enfermedad, sino que además puede conllevar problemas añadidos (dolor, heridas cronificadas, etc.) y, eventualmente, el retraso o la modificación obligada en la aplicación de los tratamientos denominados adyuvantes, tras la cirugía (20), por lo que su prevención es del máximo interés.

4.2 Anatomía de la mama

A nivel anatómico se puede definir la mama o seno como un órgano par localizado en la parte anterior del tórax, con base entre la segunda y sexta costilla, y constituida por tejido conjuntivo, graso y propiamente glandular, más complejo y desarrollado en las mujeres que en los varones. En adelante nos referiremos exclusivamente a la mama de la mujer. Topográficamente, de superficial a profundo, la mama está conformada por piel, tejido celular subcutáneo, tejido conectivo, fascia, conductos galactóforos y conjuntos alveolo-lóbulo. La estructura del conjunto de conductos y lobulillos confluyen en el complejo areola pezón (CAP) de manera piramidal, con base en fascia pectoral y vértice en el CAP (21).

Los límites anatómicos de la mama se han establecido, a nivel craneocaudal, desde la segunda o tercera costilla superiormente hasta el pliegue inframamario inferiormente, situado este sobre la curvatura anterior de la sexta y séptima costilla. Transversalmente abarca desde el borde lateral del esternón (límite medial) hasta la línea medio-axilar (límite lateral), aunque pueden existir distintas variaciones interindividuales (22). Aproximadamente, los dos tercios mediales de la mama cubren al músculo pectoral mayor, mientras que el tercio lateral restante contacta en su mayor medida con el músculo serrato anterior y la porción superior del músculo oblicuo externo del abdomen. El tejido mamario frecuentemente se extiende hacia la axila formando la prolongación axilar de la mama o cola de Spence (21).

Recubriendo a los distintos tejidos que forman la mama existen dos capas de tejido conectivo que constituyen dos estructuras fasciales: la fascia superficial, que se encuentra inmediatamente debajo de la dermis, y la fascia profunda, que se localiza anterior a la fascia del músculo pectoral mayor. El tejido conectivo que se sitúa entre ambas fascias le sirve como sostén a la mama y está unido a la piel mediante los ligamentos suspensorios de Cooper. Los ligamentos suspensorios de Cooper son bandas fibrosas de tejido conectivo que atraviesan el parénquima mamario y se insertan

perpendicularmente a la dermis. La tracción de estos ligamentos puede provocar hoyuelos en la piel, una condición clínicamente asociada en ocasiones con los tumores de mama (21). A nivel prepectoral, el espacio entre la fascia profunda y la fascia del músculo pectoral mayor es denominada por algunos autores como la bolsa retromamaria, principal plano posterior en las mastectomías. Esta bolsa, llena de tejido conjuntivo laxo es la principal responsable de que la mama se mueva libremente contra la pared torácica (23) (**Figura 3**).

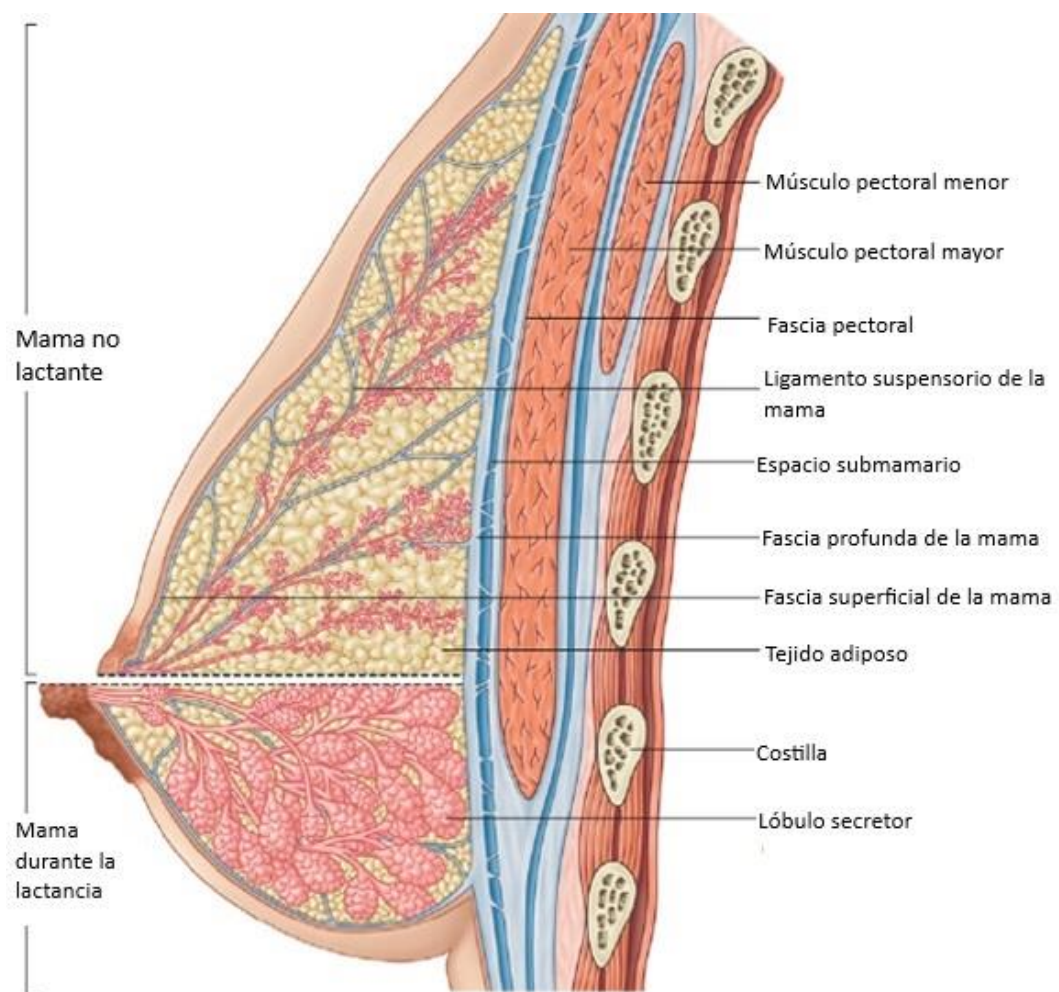


Figura 3. Esquema de la anatomía de la mama femenina. Gray's Anatomy for Students (24)

En términos histológicos y funcionales estrictos, la glándula mamaria es realmente una glándula sudorípara modificada, altamente especializada para la

formación de leche para el sustento de crías de los animales, así propiamente denominados, mamíferos (23). Su desarrollo embrionario comienza en torno a la 5ª semana de gestación, a partir de dos engrosamientos del ectodermo en la cara anterior del embrión, que constituyen las crestas mamarias. Posteriormente, la mayoría de este tejido involuciona, formando así los primordios mamarios, ya en la posición final, y produciéndose la división de los distintos cordones mamarios. Las alteraciones en este proceso de generación y regresión son las responsables de las malformaciones congénitas de la mama. Una vez llegados a este punto, el desarrollo se frena, siendo necesaria la influencia hormonal de los estrógenos y la progesterona, principalmente en la pubertad y posteriormente con el embarazo y la lactancia, para el desarrollo completo de la mama (25). Una vez pasada la pubertad, la mama está constituida por un conjunto de 15-25 lóbulos desarrollados que están formados por la unión de lobulillos y estos formados a su vez por sacos alveolares, recubiertos de células luminas alveolares, con grandes vacuolas donde se forma la leche. Los distintos sacos alveolares, lobulillos y posteriormente lóbulos, se conectan entre sí, formando entre 8 y 12 conductos galactóforos que desembocan en el pezón (21). Todos estos conductos están recubiertos de células columnares conocidas como células luminas del ducto. A la conjunción anatómico-funcional básica de lóbulos y conductos se la denomina unidad ductolobulillar. Tanto los lóbulos como los conductos están rodeados por una membrana basal y esta, a su vez, por células mioepiteliales, encargadas de propulsar el contenido y sustentados por celulares estromales (fibroblastos y adipocitos) (**Figura 4**). Esta amplia variedad de células es la responsable de los distintos tipos histológicos de tumores, aspecto que desarrollaremos más adelante en este trabajo (26).

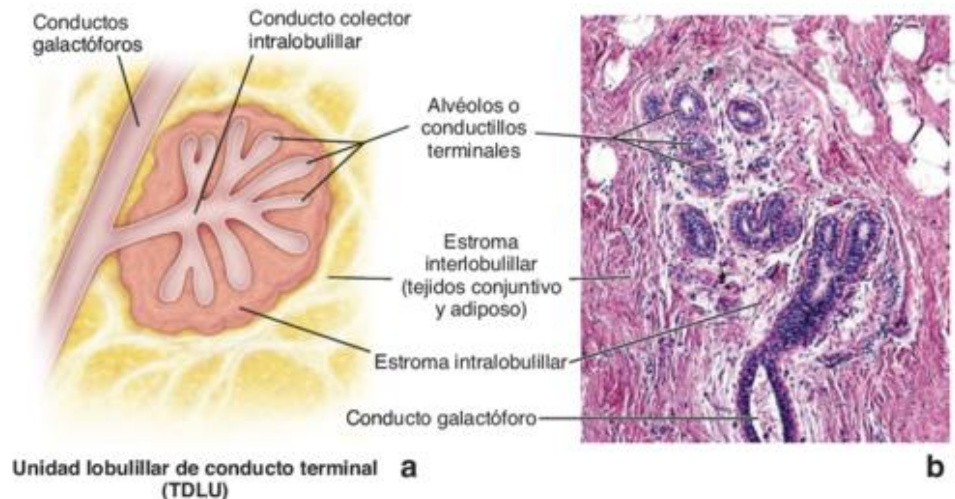


Figura 4. Esquema unidad ductolobulillar e histología de la glándula mamaria. Imagen (a): representación; Imagen (b): histología con hematoxilina eosina. Ross: Histología Texto y Atlas (27)

En lo referente a la vascularización de la mama, los estudios más detallados de la edad contemporánea se atribuyen a Manchot hacia 1889, aunque su conocimiento ha crecido de forma exponencial en los últimos años, especialmente tras el auge de la cirugía oncoplástica y la reconstrucción basada en “perforantes”. Actualmente se describe el entramado vascular de la mama como la unión de distintos plexos arteriales y venosos que no dependen únicamente de una sola arteria o vena y que requiere de un estudio profundo para asegurar los mejores resultados quirúrgicos (**Figura 5**) (28). A nivel arterial, la arteria que realiza el mayor aporte, casi un 60% del total, es la mamaria interna, a través de varias ramas perforantes paraesternales, localizadas entre el primer y el cuarto espacio intercostal y encargadas de la vascularización de la región medial de la mama. La parte lateral se nutre de la arteria torácica larga o torácica lateral, que aporta otro 30% de la vascularización, siendo esta arteria una rama de la arteria axilar. Esta arteria se divide en dos, una rama externa que desciende por el borde lateral de la mama y una rama interna que se dirige al pezón para anastomosarse con ramas de la mamaria interna. El 10% restante depende en gran medida de ramas perforantes de las arterias intercostales, especialmente de la 5ª, de donde surgen las ramas perforantes inferiores laterales, medial e interna, y aportes menores de la rama pectoral de la arteria

toraco-acromial, la mamaria externa y el pedículo toracodorsal. Complementariamente al aporte arterial es necesario conocer la distribución dentro de la mama de los distintos plexos arteriales, con numerosas anastomosis entre ellos, lo que hace que la mama sea un órgano muy vascularizado. Se ha descrito un plexo subdérmico, de especial importancia a la hora de hablar de reconstrucción de mama, un plexo preglandular y un plexo retroglandular (29,30).

En cuanto al drenaje venoso, está formado por dos plexos, uno superficial y otro profundo, que discurren paralelamente al sistema arterial hasta desembocar finalmente en la vena mamaria interna y en la vena axilar (28). El plexo venoso superficial a nivel del CAP, donde se forma una intrincada red denominada plexo circunferencial de Haller, cuya preservación es vital para evitar la necrosis del CAP tras la reconstrucción en las mastectomías que lo respetan (31,32).

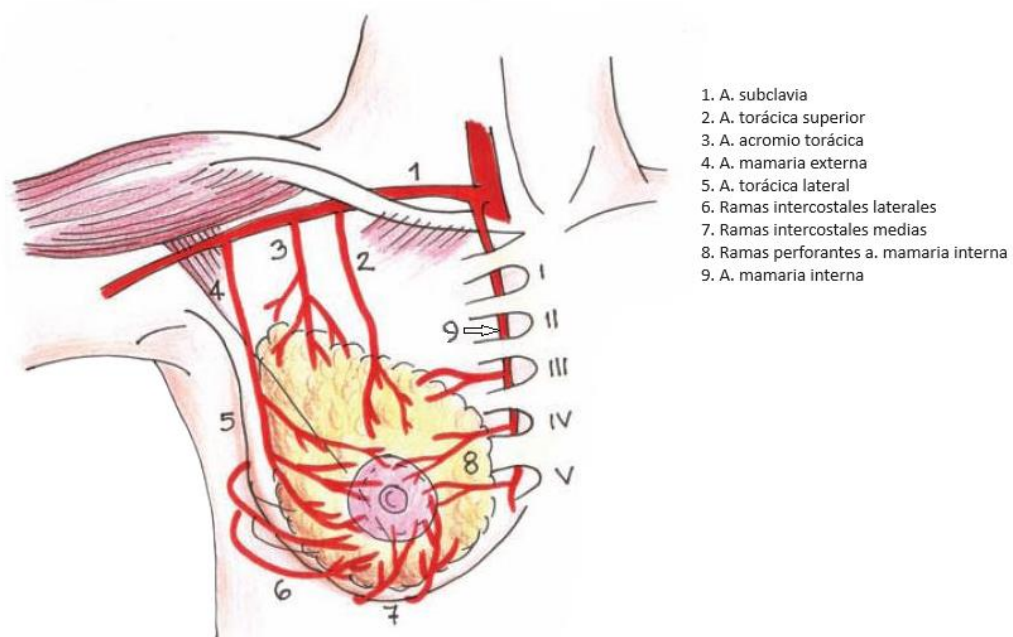


Figura 5. Representación de la distribución arterial de la mama. A. = arteria (33)

Por último, el drenaje linfático tiene especial importancia por su conocida implicación como vía de propagación de la patología tumoral maligna epitelial mamaria.

Existen tres grandes grupos ganglionares con distinta implicación clínica que, por orden de importancia según el número de ganglios que incluyen y, por ende, el volumen de mama del que recogen la linfa, son: grupo mamario externo, ubicado en la axila; grupo mamario interno, que se divide, a su vez, en ganglios retroesternales y mediastínicos, y el grupo retropectoral y subclavio (34). Por su relevancia clínica en cuanto al pronóstico de las pacientes con CM, el grupo mamario externo (axilar) se divide, a su vez, en tres niveles conocidos como niveles de Berg, según su relación con el músculo pectoral menor (**Figura 6**). La mayor parte del drenaje linfático, especialmente el de las áreas superiores y laterales, depende del grupo mamario externo, mientras que el resto se reparte en los otros dos grupos predominantes y una pequeña porción drena en ganglios accesorios como los subdiafragmáticos o los intrapectoriales (35). Paralelo al drenaje venoso, se forma a nivel linfático el plexo de Sappey alrededor del CAP (34).

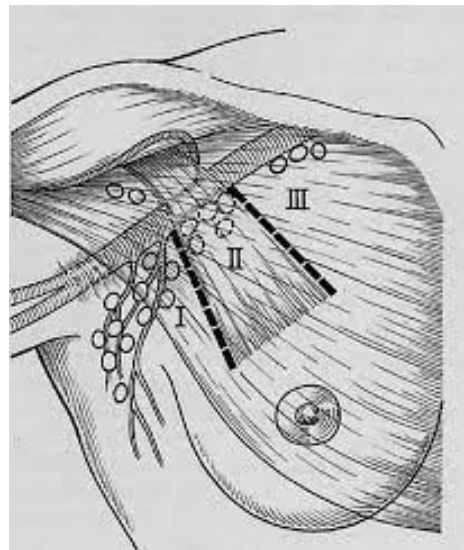


Figura 6. Representación de los niveles de Berg. I: antes del borde lateral del pectoral menor; II: por debajo del pectoral menor; III: borde medial del pectoral menor (36)

4.3 Etiología del cáncer de mama

El CM se produce cuando existe una multiplicación desregulada e incontrolada de las células de cualquiera de los componentes que forman la mama, siendo las más frecuentes las células epiteliales que constituyen los ductos (37). Afecta principalmente a la mujer y menos del 1% de los casos se diagnostica en varones (38).

La etiología del CM es compleja y depende de múltiples factores. Si bien es conocido que existe una alta carga genética en algunas pacientes, no se puede decir que sea un factor predominante en la mayoría de los casos, siendo los principales factores reconocidos los hormonales y la radiación externa (7). Se considera que entre el 5% y el 20% de los CM pueden atribuirse a mutaciones genéticas y carga familiar de la enfermedad, mientras que entre el 20% y el 30% de ellos pueden atribuirse a factores extrínsecos, aunque se entiende que la mayoría de los tumores de mama surgen como resultado de la interacción de múltiples factores (39).

Edad	Menarquia antes de los 11 años
Antecedentes familiares de primer grado	Menopausia después de los 55 años
Mutaciones genéticas (BRCA 1, BRCA 2...)	Obesidad y/o vida sedentaria
Alta carga genética familiar	Primer embarazo por encima de los 25 años
Cáncer de mama <i>in situ</i> o hiperplasia con atipias	Toma de anticonceptivos hormonales
Exposición a radiaciones ionizantes en la infancia	Tratamiento hormonal sustitutivo durante más de 5 años

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en la mujer (41–47)

En un estudio más detallado de los factores de riesgo (FR), se considera que el sexo mujer es principal FR para el desarrollo de CM. La actividad cíclica de estrógenos y progesterona que estimulan el crecimiento y cambio de las células de la mama, se considera el factor etiológico más importante en su desarrollo (40). La edad es el

segundo FR no modificable más relevante. Si bien existe una tendencia al aumento de los diagnósticos en edades más tempranas, especialmente por debajo de los 45 años, el riesgo de mujeres mayores de 60 años de padecer CM es 10 veces superior al de mujeres menores de 40 años (41). Otros FR se exponen en la **Tabla 1**.

Los estrógenos tienen un papel fundamental en el desarrollo del CM, haciendo que su exposición prolongada, ya sea endógena o exógena, sea uno de los FR más importantes. Es por ello por lo que, situaciones como una menarquia precoz (por debajo de los 11 años) o una menopausia tardía (por encima de los 55 años) aumentan el tiempo de exposición a estrógenos del tejido mamario, aumentando con ello el riesgo de CM (42). Además, tras la menopausia, la principal fuente de estrógenos es el tejido graso, lo que hace que la obesidad se considere un FR para CM, sobre todo en mujeres postmenopáusicas (41). En cuanto a los estrógenos exógenos, las terapias anticonceptivas hormonales prolongadas, la terapia hormonal sustitutiva prolongada más de 5 años o la ingesta inadvertida desde la cadena alimentaria o la exposición a estrógenos ambientales, son factores reconocidos, de alto impacto y modificables, para CM. Por contraparte, situaciones que disminuyan el tiempo de exposición total a estrógenos actuaran como factores protectores. En este punto encontramos la gestación como “factor de protección”, especialmente cuando el primer embarazo ocurre antes de los 25 años, y la lactancia materna durante más de 6 meses, lo que supone que las mujeres nulíparas presenten más del doble de riesgo de desarrollar de CM que las multíparas (43).

Tras la exposición a estrógenos, otro FR conocido potencialmente modificable es la radiación. Se sabe que la radiación en el tórax durante la infancia o la adolescencia, generalmente secundaria al tratamiento de otros tumores como el linfoma, aumenta el riesgo de CM (44). Se ha descrito y discutido mucho también el potencial de la radiación de origen médico-diagnóstico (especialmente de la mamografía, y específicamente la ligada al cribado) como FR del CM, aunque hay opiniones muy dispares al respecto (45).

Aunque la carga genética de algunas pacientes es muy alta, se sabe que solo el 5% de las mujeres con un familiar de primer grado y el 13% de las que tienen 2 familiares afectas son diagnosticadas de CM, mientras que 8 de cada 9 casos son diagnosticados en pacientes que no tienen ninguna familiar de primer grado afectada (46). Aunque es verdad que la presencia de ciertos genes tiene mayor riesgo de desarrollar un CM, el número y la implicación de todos ellos no se conoce completamente en la actualidad. Entre los más conocidos y estudiados se encuentran el BRCA 1 y BRCA 2. Las mujeres con determinadas mutaciones en estos genes tienen entre un 80% y un 90% de probabilidad de desarrollar un CM a lo largo de su vida (47).

4.4 Subtipos histológicos y clasificación molecular

La variedad de tipos celulares que forman la histología de la mama es la responsable del extenso grupo de lesiones que se pueden encontrar. En este trabajo abordaremos fundamentalmente las lesiones malignas derivadas de las células epiteliales de la glándula mamaria, desde su variante *in situ* hasta las lesiones denominadas invasivas o infiltrantes. Aproximadamente 1 de cada 5 CM se diagnostican como carcinoma *in situ*, con clara dominancia del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (48). Por otro lado, las principales variantes del carcinoma invasivo, por orden de frecuencia son: ductal (79%), lobulillar (10%), tubular (6%), medular (3%), mucinoso (2%), papilar (1%) y metaplásico (1%) (49).

Los carcinomas *in situ*, por definición, son proliferaciones celulares anormales que se extienden sin afectar a la capa basal del epitelio. El CDIS es el más común de este grupo, representando el 20-30% de los casos de neoplasias detectadas por mamografía y el 10% del total de los carcinomas de mama. Procede de las células de revestimiento de los conductos mamarios y su característica definitoria es la ausencia de invasión de los tejidos circundantes (50,51). Existen diferentes aspectos que tienen

que ver con su pronóstico como son el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis (manifestada mamográficamente como microcalcificaciones) o el subtipo histológico, como la variante micropapilar que asocia un peor pronóstico. Se considera una lesión precursora y su diagnóstico, mediante análisis histológico, obliga en la mayoría de los casos al tratamiento quirúrgico, tanto para evitar progresión como para detectar posibles focos de carcinoma invasor (52), aunque existen ensayos clínicos en marcha que intentan averiguar en qué casos la abstención quirúrgica puede resultar segura (53,54).

A diferencia del CDIS, el carcinoma lobulillar *in situ*, cuya incidencia se estima en el 0,8-3,8% de los tumores de mama, no se considera una lesión maligna en sí mismo, sino un marcador de riesgo para el desarrollo de otros tumores, como el carcinoma ductal infiltrante, por lo que, al detectarse en una biopsia, es necesario un estudio amplio del resto de la mama. Generalmente son asintomáticos y se diagnostican tras la biopsia (percutánea o como asociación casual en exéresis de otras lesiones de mama) de imágenes radiológicas de sospecha o lesiones caracterizadas clínicamente como benignas. Su tratamiento va desde la observación activa a la cirugía exéretica, más o menos extensa, de reducción de riesgo (55).

En cuanto a los tumores invasivos, el más frecuente es el carcinoma ductal invasivo o infiltrante (CDI), que representa entre el 70% y el 80% de todos los tumores de mama. Algunos subtipos tienen implicación pronóstica, como por ejemplo el micropapilar (que implica peor pronóstico) aunque la mayoría de ellos, casi el 80%, se consideran de tipo NOS (por sus siglas en inglés *no other specification*) (56,57). En estos tumores, las células han infiltrado más allá de la membrana basal pudiendo presentar distintos grados de invasión local y vascular, por lo que se consideran lesiones malignas con potencial capacidad para metastatizar (58). Además, asocian una reacción desmoplásica local, que puede generar efecto masa. Su diagnóstico se realiza tras el estudio de lesiones sospechosas detectadas clínica o radiológicamente y, generalmente, confirmadas tras biopsia dirigida por ecografía, mamografía o resonancia magnética. Aunque existe un alto porcentaje de pacientes asintomáticas, cuando se

presentan clínicamente lo suelen hacer como masas palpables e indoloras, en muchos casos autopalpadas por la paciente (57).

Por otra parte, el carcinoma lobulillar infiltrante supone aproximadamente el 10% de los tumores de mama. Se caracteriza por presentar células de pequeño tamaño, redondeadas y con escaso citoplasma. La infiltración, por lo general, no destruye el parénquima circundante, evitando la respuesta inmune, la reacción desmoplásica y, con ello, evitando la formación de masas. Esta característica hace que su diagnóstico sea más difícil al no existir una masa palpable y al tener menor sensibilidad la mamografía para su diagnóstico (59). Esta poca expresividad clínica puede llevar a diagnósticos tardíos, lo que podría explicar la mayor edad media al diagnóstico de estas pacientes, encontrando una especial incidencia en pacientes mayores de 80 años (60). Otra peculiaridad del subtipo lobulillar, debido a la ausencia de efecto masa y la dificultad para la correcta delimitación, especialmente en regiones con dificultad para el marcado prequirúrgicos de la lesión, es su mayor complejidad para la cirugía conservadora, por lo que se suele asociar a una mayor tasa de mastectomías respecto a los CDI (61).

La clasificación histológica de los CM no refleja la heterogeneidad clínica y pronóstica de la enfermedad, por lo que son necesarios otros medios para su correcta clasificación como la clasificación basada en tipos moleculares (perfil genético) y la sus inmunofenotipos o fenotipos subrogados. La clasificación molecular surgió del estudio genético realizado a principio de los 2000 por Charles Perou, en el que tras analizar 65 muestras, aplicando en ellas tecnología de microarrays para alrededor de 8000 genes, se establecieron 5 subtipos moleculares de CM, con distinto pronóstico y comportamiento (62). Sin embargo, aunque esta clasificación fue un avance impresionante, no era fácil de implementar en la práctica clínica diaria debido a que la tecnología de microarrays no estaba (ni está) disponible en todos los centros y su aplicación real era poco práctica a nivel clínico. De esta necesidad surgió la clasificación inmunofenotípica, basada en la detección, tanto de forma cualitativa como cuantitativa, de proteínas específicas en las células tumorales mediante inmunohistoquímica y la

aproximación, aunque no exista una correlación perfecta entre ambas, con la clasificación molecular (63,64). Estas proteínas específicas o biomarcadores son un indicador de procesos biológicos o patológicos que pueden tener implicación en el diagnóstico, el pronóstico y/o el tratamiento posterior (65). La heterogeneidad tumoral supone la coexistencia de poblaciones celulares que no expresen marcadores con otras poblaciones que sí lo hagan y que, por lo tanto, expresarían diferentes dianas para los tratamientos oncológicos dirigidos (66). Conocer la expresión de estos marcadores define el tratamiento de la paciente. La determinación de estos biomarcadores nos ha permitido clasificar los tumores en 4 subtipos moleculares con distinto pronóstico y tratamiento. Los receptores y marcadores más importantes a este respecto son los receptores de estrógenos (RE), los receptores de progesterona (RP), los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2) y el factor Ki-67 (67,68).

Los RE, conocida su implicación en el cáncer de mama desde 1960, son proteínas intracelulares e intranucleares que con la estimulación ligando-receptor de los estrógenos, promueve la dimerización del receptor y su unión con el ADN. El estradiol difunde a través de la membrana epitelial de la célula y se une al receptor en el núcleo celular, lo cual activa los genes implicados en la proliferación celular. Existen dos subtipos de receptores, α y β , siendo los de mayor relevancia clínica hoy día los α (69). A nivel diagnóstico, la presencia de RE en lesiones sospechosas de malignidad confirma la implicación de células mamarias y podría ser el primer signo de metástasis ganglionares en el carcinoma de mama oculto, definido como la presencia de este tipo de células en los ganglios axilares sin tener evidencia clínica ni radiológica de CM. A nivel pronóstico, los tumores que expresan RE presentan, generalmente, mejor pronóstico que los que no los expresan. A nivel terapéutico, la importancia de los RE permite conocer la respuesta del tumor a la terapia hormonal, que como veremos más adelante, es uno de los pilares fundamentales del tratamiento sistémico del CM (70). En este punto, se debe hacer referencia a la presencia de un nuevo subgrupo los RE

levemente positivo (*low positive*), con porcentajes de expresión de RE entre el 1% y el 10% y que por su comportamiento se tratan como tumores negativos (71).

Por otro lado, los RP presentan un mecanismo de acción similar a los RE, atravesando la progesterona la membrana celular y uniéndose al receptor en el núcleo potenciando la expresión del gen PGR (*progesteron receptor gen*), situado en el cromosoma 11q22 en sus dos formas, PGRA y PGRB. La expresión del gen PGR depende de la presencia y acción del RE, lo que significaría que la presencia de RP implica la presencia de RE, no pudiendo existir los tumores RE – y RP +, aunque diferentes estudios muestran resultados contradictorios en este aspecto, por lo que su acción e implicación en el CM no está tan clara como los RE (72).

La proteína Her-2 es un receptor tirosin-cinasa transmembrana (al contrario que los anteriores que eran intranucleares) cuya función está relacionada con la replicación de las células epiteliales, siendo una variante de los denominados “factores de crecimiento epidérmico”. Este tipo de receptores participa en la comunicación entre célula y célula, y entre célula y estroma, en el proceso de transducción de señales por el cual los factores de crecimiento externos activan la transcripción de varios genes, que tienen como finalidad la producción de enzimas que afectan a la proliferación, supervivencia, motilidad y adhesión celular mediante las vías de transducción de señales, como la vía de la proteína cinasa activada por RAS/mitógeno (73). La sobreexpresión de este gen se ha visto en el 10 - 34% de los CM. Desde su descubrimiento ha habido diferentes puntos de corte para considerar que un tumor sobreexpresa este oncogén a nivel de las pruebas de inmunohistoquímica, por lo que han surgido otras técnicas para confirmar su sobreexpresión en los casos más dudosos. De estas técnicas, la más extendida es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridation*) (74). La importancia de conocer la presencia o no de este biomarcador no es únicamente diagnóstica, ya que tiene una gran relevancia pronóstica. Hasta hace unos años, la sobreexpresión de Her-2 implicaba un peor pronóstico, pero desde la aparición de tratamientos basados en anticuerpos monoclonales específicos frente a estos

receptores, su pronóstico ha cambiado de forma radical, presentando actualmente tasas de supervivencia muy superiores (75).

Por último, la proteína Ki-67 no es específica del cáncer de mama y se encuentra en las células en división. Su detección nos permite conocer la velocidad de replicación del tumor. El gen Ki 67 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10 y su sobreexpresión se produce en los tumores más agresivos, siendo uno de los principales biomarcadores de replicación celular (76). Aunque los niveles para considerar un alto índice de proliferación celular cambian según las distintas series, se considera que una expresión superior al 15-20% podría ser el límite para considerar una alta proliferación (77).

Como hemos adelantado, la determinación por inmunohistoquímica de estos biomarcadores nos permite clasificar, aun con limitaciones, a las pacientes en los distintos grupos moleculares, con fines pronósticos y de tratamiento. Para ello se combinan la expresión de RE y RP y, posteriormente, los valores de Her-2 y Ki 67. La detección de receptores hormonales con un Ki 67 bajo nos llevaría a un tumor luminal A. Si los receptores hormonales son negativos, debemos conocer el estado de Her-2 para poder diferenciar entre tumor Her-2 + o tumor triple negativo o *basal-like* (si no expresa ninguno de estos 3 marcadores). El subtipo luminal B, puede presentar diferentes expresiones de marcadores, pero todos presenta al menos RE y un nivel de Ki-67 superior al 15-20% (78). Esta clasificación se puede encontrar resumida en la **Tabla 2**.

Imunofenotipo	Receptor de estrógenos	Receptor de progesterona	Receptor Her-2	Ki 67
Luminal A	+	+	-	Bajo
Luminal B Her-2 -	+	+/-	-	Alto
Luminal B Her-2 +	+	+/-	+	Variable
Her-2-neu	-	-	+	Variable
Triple negativo	-	-	-	Variable

Tabla 2. Definición de inmunofenotipo según la expresión de biomarcadores (62)

El subtipo molecular del CM tiene implicaciones a nivel terapéutico, para indicar la hormonoterapia o seleccionar la terapia inmunológica dirigida o la QT más adecuada, pero también las tiene en el pronóstico de las pacientes. Esta importancia llevó a que a partir de 2018, el *American Joint Committee on Cancer* integrara la biología molecular del CM en la estadificación clínica de la clasificación TNM (79). Así, por norma general, el subtipo luminal A presenta mejor pronóstico, seguido por el subtipo luminal B, con peor tasa de supervivencia libre de enfermedad (80). En lo referente a los tumores Her-2, la aparición de inmunoterapias dirigidas ha supuesto un cambio radical en su pronóstico, con tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad muy cercanas a los que expresan exclusivamente positividad a los receptores hormonales (73). Por último, el subtipo triple negativo o *basal-like* presenta el peor pronóstico, con las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad más bajas y con opciones terapéuticas más limitadas (81).

4.5 Perspectiva histórica sobre el tratamiento del cáncer de mama

El CM es un tema de rigurosa actualidad, pero su conocimiento se puede rastrear desde la antigüedad (82). Las primeras referencias sobre el CM se remontan al Antiguo Egipto, más concretamente al papiro denominado *Edwin Smith Surgical Papyrus* (83). Este documento, que se estima escrito entre el 3000 y el 2500 a.C. (84), defendía que había que tratar la dolencia de la mama mediante “el hierro y el fuego”. En el 2250 a.C., el Papiro de Nínive ya nombra la mastectomía como tratamiento y, posteriormente, el Papiro de Eber, escrito entorno al 1500 a.C., ya describe incluso la diseminación axilar del CM. Siglos después, los escritos médicos de Alejandría por Glauco de Tarentio, sentaron las bases de la escuela empirista e intentaron recopilar el conocimiento existente hasta la época. La siguiente referencia que encontramos es en los escritos de Hipócrates y data del 400 a.C. En ellos se define al CM como un desequilibrio de humores, específicamente a un aumento de “bilis negra” lo que, con su ruptura y diseminación, producía la muerte de las enfermas. Ya en el siglo II de nuestra era, Leónidas describe la retracción del pezón como un signo de CM y propone una técnica quirúrgica mediante exéresis y cauterización con fuego. Posteriormente, alrededor del año 150 d.C., en el seno del Imperio Romano, Claudius Galeno realiza las primeras descripciones sobre los distintos tipos de CM, defiende la mayor incidencia en mujeres respecto de los hombres y aboga por las posibilidades de mastectomía e incluso de tumorectomía como tratamiento del CM, sin que existiera una clara continuidad hasta etapas muy posteriores de la historia (85).

Siglos después de Galeno, tras la estabilización del Imperio Bizantino y con la caída del Imperio Romano de Occidente, Ecio de Amina (siglo VI d.C.) describe la primera mastectomía en una recopilación de los escritos de Galeno y de los avances realizados por la Escuela de Alejandría, que se mantiene durante casi toda la Edad Media Europea. Paralelamente, se desarrolló la medicina árabe, en el seno de la Edad

de Oro del Islam, siendo los máximos representantes de la misma Ali ibn Sina (Avicena, 980-1037), quién describió el cáncer de mama bilateral en su obra *El Canon de la Medicina*, y Abul Qasim, quién recomendaba extirpar la mama afecta independientemente del tamaño del tumor (86).

Durante la Edad Media se continuó extendiendo la necesidad de la mastectomía, extirpación de ganglios axilares e incluso el músculo pectoral si era necesario para el control de la enfermedad, si bien los resultados eran pobres en cuanto a supervivencia y control de la enfermedad. Autores como Vesalio, en Bélgica, Fabricio D'Aquapendente, en Italia, o Miguel Servet, en España, defendieron esta postura, pese a las tasas de morbilidad asociadas a la hemorragia y la infección. Durante el siglo XVII se producen importantes avances en el conocimiento del CM: Silvio establece la teoría de la diseminación linfática de del tumor, Henri Le Dran describe la diseminación a distancia de las metástasis y Guillaume de Houppeville publica el primer libro dedicado al CM. Finalizando el siglo XVIII, Petit describió la mastectomía radical incluyendo la aponeurosis del pectoral mayor como tratamiento de elección para el CM, lo cual sentó las bases de la mastectomía que realizará posteriormente Halsted. Como hemos mencionado a lo largo de estos últimos párrafos, la historia entre el 4000 a.C. y el 1800 d.C. estuvo marcada por la observación de la enfermedad y el desarrollo del tratamiento, que, por las características intrínsecas del desarrollo tecnológico de la época, estaba marcado por una alta morbilidad, mortalidad y la abstención de tratamiento para muchas pacientes (86).

El siglo XIX marcó el comienzo de la medicina y cirugía actual. La teoría celular de Virchow, donde toda célula proviene de otra célula, y el conocimiento de Johannes Müller (87) sobre el desarrollo de metástasis por la diseminación de las células cancerosas marcaron el inicio del avance de la medicina como la entendemos hoy. La creencia en una enfermedad local de la mama, que podría diseminarse si no se retiraba a tiempo, a través de la linfa o la sangre causando así la muerte de las enfermas, cambió

las bases sobre las que comenzó el conocimiento del CM (88). En esta época, Cooper describió también la influencia de las hormonas femeninas en el desarrollo y progresión del CM y propuso la ooforectomía como parte del tratamiento. Paralelamente al mejor conocimiento de la enfermedad, el verdadero cambio en favor de la cirugía surgió con el nacimiento de la anestesia y antisepsia. La primera surgió de manos del odontólogo William Morton (1819-1868), con el uso del éter, y de James Simpson, con el uso de cloroformo. La segunda fue desarrollada por Joseph Lister con la introducción de los antisépticos en 1865. La conjunción de estos conocimientos permitió intervenciones más pausadas, con mayor precisión y seguridad para las pacientes y menos complicaciones infecciosas posteriores, lo que llevó a un mayor desarrollo de las técnicas. En este punto, en el año 1882, el cirujano estadounidense William Halsted (**Figura 7**), y paralelamente Meyer en 1891, refuerzan el concepto CM como enfermedad locorregional de la mama con la posibilidad de metástasis a distancia (teoría “escalonada” de la diseminación del CM) e introducen como tratamiento la mastectomía radical como primera técnica quirúrgica moderna del CM (82,87). Esta intervención suponía una extirpación en bloque de la mama (con gran cantidad de la piel torácica suprayacente) y los músculos de la pared torácica junto a una linfadenectomía axilar, y se convirtió rápidamente en la técnica estándar de tratamiento quirúrgico durante la mayoría del siglo XX. Los resultados de la mastectomía de Halsted fueron impresionantes para su tiempo, con una tasa de supervivencia al cabo de 3 años del 45%, aunque la tasa de supervivencia libre de enfermedad solo alcanzaba el 8% a los 4 años debido al desarrollo de metástasis (89).

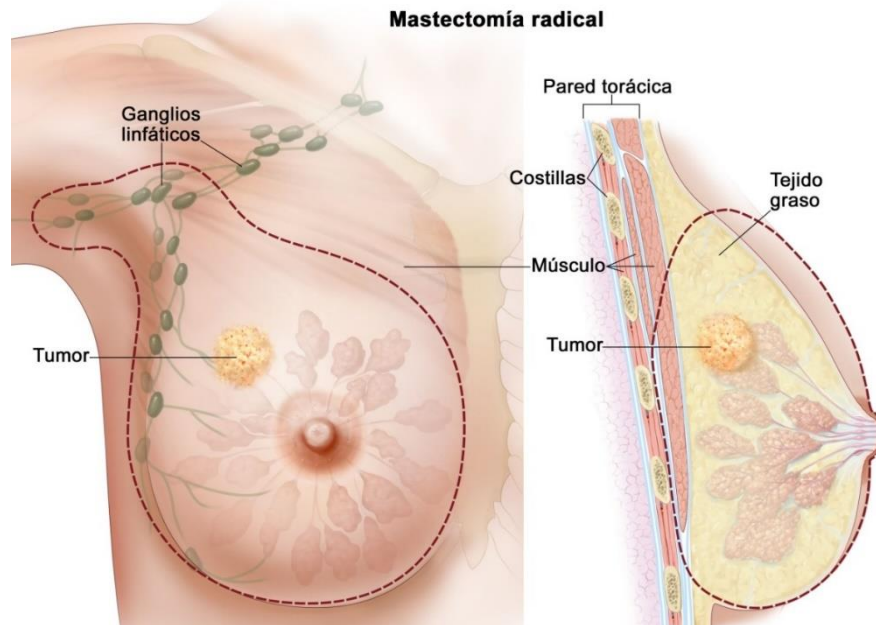


Figura 7 . Ilustración de la mastectomía radical de Halsted. Adaptación de *Terese Winslow LLC* © 2022

Surgieron numerosas técnicas derivadas de la mastectomía radical que ampliaban las áreas de resección de ganglios linfáticos, como hacia la cadena linfática mamaria interna propuesta por Margottini y Veronesi en Milán o los ganglios supraclaviculares y mediastínicos por Wangensteen en Estados Unidos (90). Seguidamente se desarrollaron técnicas aún más agresivas como la mastectomía superradical o su variante la mastectomía superradical de Prudente, que incluye la desarticulación interescapulotorácica. Estas técnicas están ya en desuso y no profundizaremos más en ellas (91). Una fase siguiente en el tratamiento del CM supuso la desescalada en la agresión quirúrgica, destacando autores como Madden y Patey (90) que desarrollaron técnicas más ahorrativas que han llegado hasta nuestros días, con diversas variantes, y que denominamos, en general, como mastectomía radical modificada (24). En esta se realiza extirpación de la mama, incluida piel y CAP, junto con los ganglios axilares, dejando intacto los músculos pectorales y, así, disminuyendo la limitación funcional de las pacientes.

A principios del siglo XIX se produjeron otros de los grandes avances de la medicina moderna: el descubrimiento de los rayos catódicos, los rayos X y la radioactividad. A mitad de este siglo se empezaron a aplicar tratamientos basados en la radiación a pacientes con CM por parte de médicos como Emil Grube y Geoffrey Keynes que encontraban las cirugías de la época muy agresivas para los resultados que se obtenían. Keynes en 1924 logró una supervivencia a 5 años del 77% en pacientes tratadas únicamente con RT. Mientras, paulatinamente, se desarrolla el concepto de cirugía conservadora de la mama (**Figura 8**). Los primeros estudios que hablaban de cirugía conservadora y RT surgen en 1956, por Oliver Cope, en el Hospital General de Massachussets. El desarrollo de estas técnicas, junto con el desarrollo de los Movimientos por los Derechos de la Mujer durante el siglo XX, hizo que la cirugía radical, con la consecuente mutilación del seno, empezara a ser cuestionada en varios sectores médicos y sociales y llevó al concepto de cirugía conservadora. Los primeros ensayos clínicos aleatorizados y controlados fueron presentados en Milán por Veronessi y Salvadori, comparando la mastectomía y la cirugía conservadora (cuadrantectomía y linfadenectomía axilar) con RT, con iguales tasas de supervivencia en estadios precoces. Casi simultáneamente, en 1985, Fisher publicó un estudio multicéntrico con más de 1800 pacientes en estadios precoces, con tumores menores de 4 cm, donde demostró igualdad en términos de supervivencia entre la mastectomía y la cirugía conservadora (tumorectomía amplia y linfadenectomía axilar) seguida de RT (92).

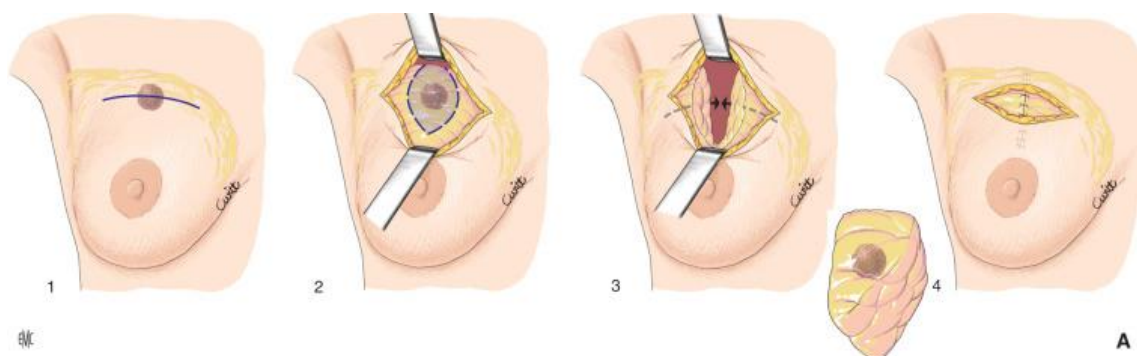


Figura 8. Esquema de cirugía conservadora de la mama (31)

Aunque se demostró la seguridad oncológica de la cirugía conservadora, paralelamente a su desarrollo, se siguió investigando sobre distintas técnicas de mastectomía que permitieran a las pacientes presentar el mínimo riesgo de CM o recidiva, buscando los mejores resultados estéticos y la mínima morbilidad (93). En esta dirección, entre 1917 y 1962, Willard Bartlett y Freeman realizaron las primeras mastectomías subcutáneas en mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama (94). Con esta técnica se lograba extirpar la glándula mamaria y el CAP, preservando la mayor cantidad de piel posible, que facilitara su reconstrucción. Aunque estas técnicas estaban aceptadas en la patología benigna, se veían de dudosa indicación en el caso de la reducción del riesgo de CM y poco seguras en la patología cancerosa y fueron duramente criticadas. Años después, entre las décadas de 1980 y 1990 y el principio de los años 2000, llegaron los conceptos de mastectomía ahorradora de piel (SSM por sus siglas en inglés *skin sparing mastectomy*) (**Figura 9**) y mastectomía ahorradora de piel y de complejo areola pezón (NSM por sus siglas en inglés *nipple sparing mastectomy*) de la mano de autores como G. Robb y P. Toth en Estados Unidos y F. Gentil en Europa (95). La SSM implica la extirpación de la glándula mamaria y el CAP, conservando la mayor parte de piel que cubre la glándula. La NSM implica la preservación de la piel y el CAP durante la cirugía exéretica de la glándula mamaria. Este tipo de cirugías permitía que, en casos seleccionados de CM o en pacientes sanas con alto riesgo de desarrollarlo (cirugías profilácticas, ahora denominadas “reductoras de riesgo”), se mantuviera una anatomía más natural tras la mastectomía y la reconstrucción. Las principales diferencias entre ambas técnicas se pueden ver en la **Tabla 3**.

Característica	Mastectomía ahorradora de piel	Mastectomía ahorradora de piel y de CAP
Preservación de la piel	Sí	Sí
Preservación del CAP	No	Sí
Aspecto estético	Ausencia de CAP	Aspecto más “natural”
Riesgo de enfermedad residual	Bajo, riesgo de recurrencia en tejido bajo la piel	Riesgo de extensión intracanalicular al pezón
Indicaciones	Etapas tempranas Tumores alejados de la piel	Etapas tempranas Tumores alejados del CAP y la piel
Principales riesgos	Recurrencia	Necrosis del CAP Recurrencia

Tabla 3. Características de la mastectomía ahorradora de piel y mastectomía ahorradora de piel y complejo areola pezón (CAP) (elaboración propia)

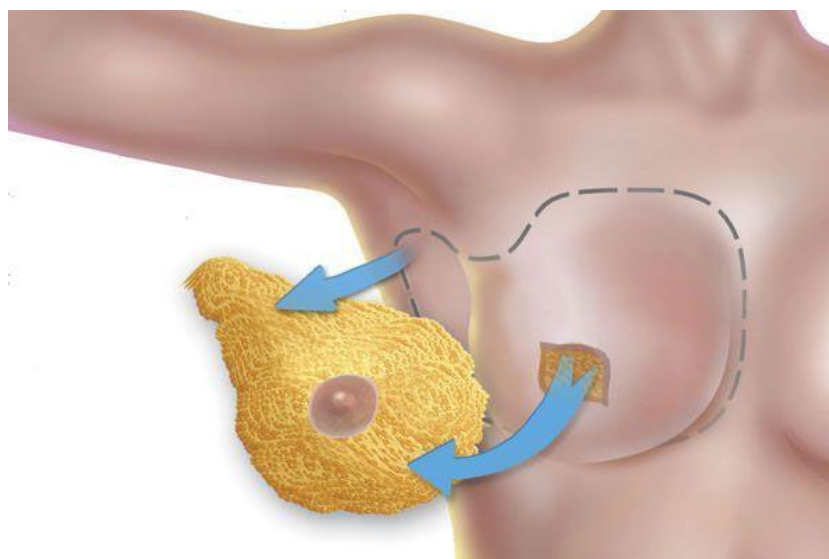


Figura 9. Esquema de mastectomía ahorradora de piel a través de una incisión periareolar (96)

Actualmente la seguridad de la mastectomía ahorradora de piel y ahorradora de piel y pezón se ha comprobado en numerosos estudios, y si bien puede ser motivo de discusión en algunos foros, se acepta como un tratamiento eficaz y suficiente en pacientes con estadios iniciales del cáncer, tumores menores de 4 cm, periféricos, a más de 2 cm de CAP y la mejor técnica para cirugía reductora de riesgo (97).

Paralelamente al desarrollo de las técnicas de mastectomía, y propiciado por la creciente preocupación por los resultados estéticos, se ha desarrollado un amplio abanico de técnicas reconstructivas. Estas se pueden dividir en dos grandes grupos:

técnicas de reconstrucción autólogas y técnicas de reconstrucción heterólogas o con implantes (98). Si bien en un primer momento fueron criticadas, especialmente por el propio Halsted (99), ya que podrían ocultar la recidiva de la enfermedad o ayudar a su diseminación linfática, pronto se fueron imponiendo como una opción válida para muchas pacientes (98).

Profundizando en la historia de la cirugía reconstructiva de la mama, los primeros intentos de reconstrucción se produjeron en 1887 a manos de Verneuil, realizando la transferencia de un pedículo de la mama sana a la mama extirpada (100). Posteriormente, en 1895 V. Czerny trasplantó un lipoma gigante para suplir el defecto dejado tras la exéresis de un fibroadenoma (101). Unos años después, en 1906 Tansini describe la primera cirugía reconstructiva autóloga centrada en el uso del músculo dorsal ancho, aunque su trabajo no fue reconocido hasta mucho después, por el considerado “padre” de la cirugía plástica Sir Harold Gillies (102). Sin embargo, estas técnicas cayeron rápidamente en el olvido, debido a la expansión de las enseñanzas de Halsted, y a la preocupación de poder perjudicar los resultados oncológicos tras la reconstrucción (99).

En los años posteriores continuaron los intentos de mantener la morfología de la mama tras la intervención y aparecieron los primeros conatos de reconstrucción protésica, mediante esferas de cristal, por Schwarzmán entre 1930 y 1942, si bien rápidamente cayeron en desuso. Pasaron varios años, hasta 1963, para que de manos de Cronin y Gerow se realizaran las primeras reconstrucciones modernas con implantes protésicos de silicona (103). Posteriormente, a principio de los años 80, Radovan describe el uso de expansores de tejido, con implantación retromuscular como paso previo a la reconstrucción (104).

Por último, desde los años 80 hasta hoy, han ido surgiendo multitud de técnicas reconstructivas de mama. Por un lado, destaca en el campo de la reconstrucción

autóloga los colgajos libres y la microcirugía, siendo el más habitual el colgajo libre denominado DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator*) descrito por Robert Allen (105). En el campo de la reconstrucción protésica, el mejor conocimiento de los materiales, la disminución en el número de complicaciones y la (aparente) menor exigencia técnica popularizó su uso a principio de los 2000 (106), por lo que, complementados por el desarrollo de técnicas de transferencia de grasa, conocidas como *lipofilling* o *lipograting*, y la asociación de mallas biocompatibles parecen construir el futuro de las técnicas quirúrgicas reconstructivas de la mama.

4.6 Tendencias actuales de la cirugía de mama

En las últimas décadas ha habido un aumento en el número de mujeres que se someten a la mastectomía, tanto en el contexto de un CM como de forma profiláctica entre mujeres con predisposición genética a desarrollar CM (107,108). En Estados Unidos, desde 1998 hasta 2011, hubo una disminución significativa de las cirugías conservadoras frente a un aumento de las mastectomías. Tras una fase de estabilización, en 2016 volvió a aumentar el número de cirugías conservadoras, mientras se observaban una estabilización de las mastectomías unilaterales y un aumento de las mastectomías bilaterales, producido por el aumento de la cirugía reductora de riesgo (109). Cabe mencionar en este punto el llamado “efecto Jolie”, secundario al anuncio de la actriz estadounidense Angelina Jolie de ser portadora del gen BRCA 1 y haberse sometido a mastectomía bilateral en reconstrucción en 2013, lo que aumentó el conocimiento popular sobre el consejo genético, el deseo de las pacientes por las cirugías reductoras de riesgo y el conocimiento del riesgo personalizado(110). En la siguiente figura podemos ver las tendencias en cirugía de mama de EE. UU. desde 2008 a 2020 (**Figura 10**).

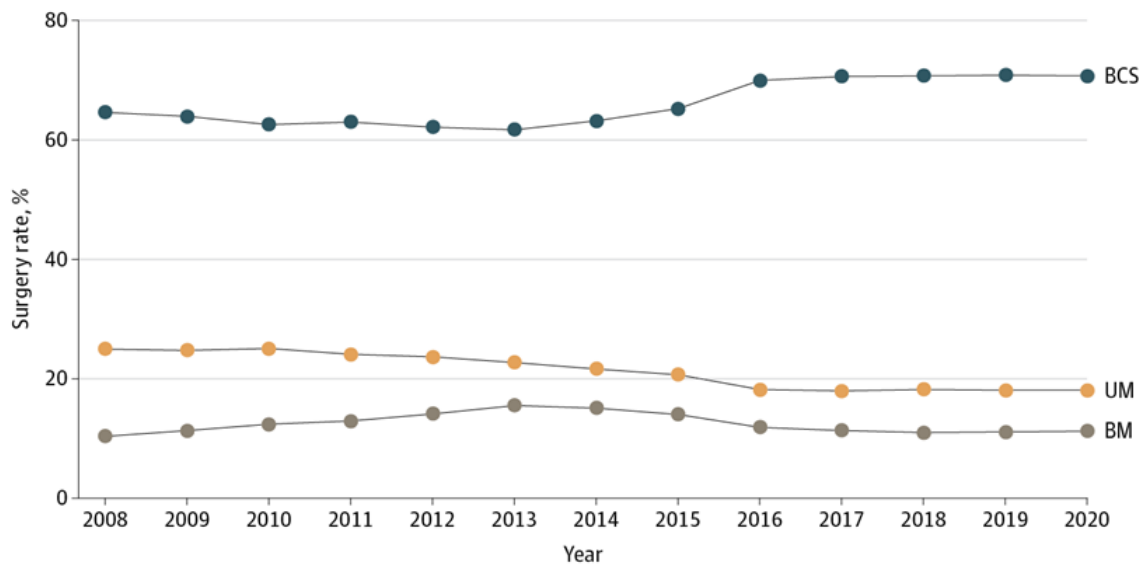


Figura 10. Ratios de cirugía conservadora (BCS), mastectomía unilateral (UM) y mastectomía bilateral (BM) en Estados Unidos entre 2008 y 2020. *Surgery rate* = porcentaje de cirugía; *Year* = año (109)

El periodo entre 1998 y 2013 también presentó un aumento en la ratio de reconstrucción, pasando del 8% al 41%, aumentando la reconstrucción con implante un 11% por año mientras la reconstrucción autóloga se mantuvo estable. Las tasas continúan aumentando, aunque a un ritmo menor actualmente, y algunos estudios muestran tasas cercanas al 50% de reconstrucción tras mastectomía en 2023 (111). El aumento de este fenómeno se ha relacionado con la mayor preocupación por la salud, la toma de decisiones sobre esta y la estética de las pacientes más jóvenes, especialmente en las pacientes de la denominada “generación *millennial*” (1982-2004) (112). La búsqueda activa de información, la mayor accesibilidad a esta por diversos medios, la comunicación y experiencia personal de las pacientes en las redes sociales afectan a la toma de decisiones de cada vez más pacientes (113–115). La preocupación por el control de su salud lleva a plantearse la paciente qué tipo de reconstrucción desean, derivado en ocasiones de búsqueda en internet o información poco fiable, por lo que cada vez parece más necesaria la comunicación eficaz con las pacientes y así contrarrestar la posible desinformación.

4.7 Reconstrucción de mama tras mastectomía

Uno de los primeros temas a tratar, a la hora de hablar de reconstrucción, es el momento en el que se realiza ésta en relación con el tratamiento quirúrgico resectivo. Los dos grandes puntos que debemos tener en cuenta en este aspecto son: cómo puede afectar en la recuperación de la paciente y la medida en que puede influir, o retrasar, en el resto de los tratamientos (116). Como hemos visto anteriormente, a lo largo de la historia del tratamiento del cáncer de mama han existido distintas corrientes que incluyen desde la insistencia en reconstrucciones más frecuentes y tempranas en cualquier indicación hasta las que han defendido no realizar ninguna reconstrucción (99,103). En general, respecto al tiempo de realización de ésta, distinguimos dos tipos de reconstrucción postmastectomía: inmediata, con una variable directa y otra inmediata-diferida, y reconstrucción diferida estricta (117,118).

La reconstrucción inmediata se define como la sustitución del tejido mamario, incluida la piel si es necesario, en el mismo acto en el que se realiza la mastectomía. Esta puede ser protésica, más frecuente, o autóloga, y estas pueden a su vez realizarse en un solo tiempo, con la colocación de la prótesis definitiva o el tejido transferido de forma directa o en dos tiempos, con la colocación de un expansor y en otro acto quirúrgico la reconstrucción definitiva, lo que algunos consideran una técnica mixta entre la reconstrucción inmediata y la diferida (119). Nos centraremos, desde ahora, en la reconstrucción inmediata protésica. Entre las principales ventajas de la reconstrucción inmediata destacan el menor trauma psicológico de las pacientes, consecuencia de salir del quirófano con una “huella” mamaria (*mammary print*) lo más similar posible a la previa a la intervención (o incluso con “ajustes” de su forma), la menor dificultad técnica al preservar el máximo de los tejidos que participan en la reconstrucción y la posibilidad de rescate con técnicas de reconstrucción diferida en caso de existir fallos en la misma (120,121). Sus desventajas más notables son el aumento de las posibilidades de complicación de la técnica al realizar los dos pasos en uno, la posible interferencia con

los tratamientos adyuvantes (y viceversa), la existencia de una estadificación distinta a la esperada, tras estudiar la pieza quirúrgica, con la indicación de tratamientos que puedan poner en riesgo la reconstrucción y la modificación de la forma de la mama final que se puede alterar tras la mastectomía o debido al tratamiento adyuvante, creando una asimetría con la mama contralateral y requiriendo de reintervenciones en el futuro (122).

En cuanto a la reconstrucción diferida, se define como la separación en dos actos distintos de la mastectomía y la reconstrucción, con tiempo entre ambas para el tratamiento adyuvante que sea preciso, el estudio de la pieza de mastectomía y la consideración sosegada con la paciente de las distintas técnicas posibles. Una vez adecuadamente planificado, se realiza una intervención, generalmente con transferencia de tejido autólogo o mediante técnicas protésicas o mixtas, que puede precisar previamente de la colocación de expansor para conseguir mayor proyección del tejido. Las ventajas de estas técnicas son la menor probabilidad de retraso del inicio de la terapia adyuvante, ya que evitamos las posibles complicaciones asociadas a la reconstrucción teniendo una recuperación tras la intervención, al menos teóricamente, más rápida (123). Entre sus principales desventajas destacan el gran impacto emocional en las pacientes, la dificultad técnica de la reconstrucción al tratar zonas ya operadas y, en muchas ocasiones radiadas y la dificultad de mejora de resultados en caso de fallo del procedimiento (124).

4.7.1 Indicaciones de reconstrucción

A nivel teórico, no existe ninguna contraindicación absoluta para la reconstrucción de mama tras una mastectomía, excepto la negativa de la paciente, y se debería ofrecer la posibilidad a todas las mujeres que se sometan a la misma (125). Sin embargo, sí que existen contraindicaciones relativas que deberían hacernos plantear una reconstrucción diferida, o incluso, podrían suponer no realizar la misma si el riesgo

es muy alto. Como factores a tener en cuenta, la mayoría de los autores recomiendan considerar el estadio inicial y controlar comorbilidades como la diabetes, la obesidad y el abandono del hábito tabáquico antes de la intervención, siempre que sea posible (19), lo que desarrollaremos más adelante en este trabajo.

4.7.2 Técnicas de reconstrucción

4.7.2.1 Autólogas

Las técnicas de reconstrucción autólogas son aquellas que utilizan el propio tejido de las pacientes para sustituir el tejido faltante tras la mastectomía. Esta transferencia de tejido se hace mediante colgajos, que pueden ser pediculados o libres (transferidos mediante anastomosis vasculares microquirúrgicas). Los principales defensores de estas técnicas ven en ellas las ventajas de la ausencia de material extraño en el cuerpo de las pacientes y la mayor naturalidad y adaptabilidad del tejido. Por otro lado, sus principales complicaciones son las relacionadas con el “sitio donante” y varían dependiendo de donde sea este y la limitación del volumen aportado (126). Aunque esta tesis analiza las reconstrucciones protésicas exclusivamente, consideramos conveniente enumerar y describir, someramente, las nociones básicas de los principales métodos de reconstrucción autóloga ya que son las técnicas que “compiten” con la reconstrucción protésica y, en muchas ocasiones, se utilizan para el rescate de las complicaciones de éstas, sobre todo en caso de pérdida del implante (127).

La primera técnica autóloga descrita y popularizada para la reconstrucción de mama fue la que emplea el músculo dorsal ancho (102). En esta se realiza una transferencia pediculada de piel, tejido celular subcutáneo y músculo dorsal ancho rotando el mismo con el eje en su inserción humeral y a través de un trayecto subcutáneo que se crea a nivel axilar y que permite su desplazamiento desde la región

dorsal ipsilateral a la mastectomía (**Figura 11**) (128). Se trata de un colgajo muy fiable, con una viabilidad relativamente fácil de asegurar, y con aceptables resultados estéticos, aunque con el principal inconveniente de la pérdida de función de la musculatura empleada y la limitación del volumen que se transfiere, que rara vez resulta suficiente para reconstruir la mama completa, por lo que, en la mayoría de las ocasiones, debe ser complementada con la colocación de implantes o la asociación de *lipofilling* (injerto local de tejido graso obtenido por lipoaspiración) para conseguir un volumen y proyección suficientes (129).

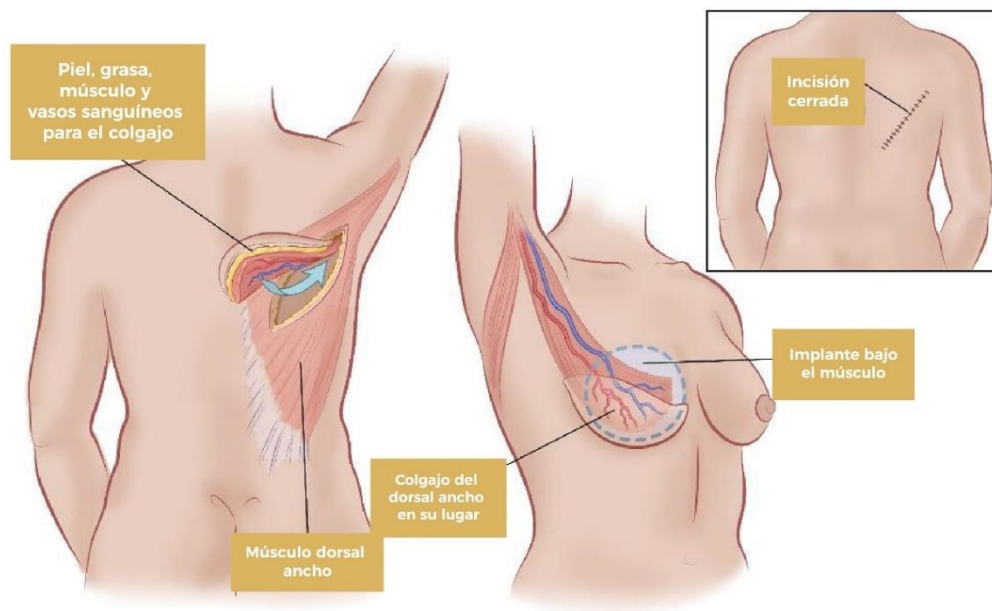


Figura 11. Colgajo dorsal ancho (130)

El colgajo TRAM (acrónimo de transversal del músculo recto abdominal), fue descrito por primera vez por el Dr. Carl Hartrampf en 1982. Esta técnica consiste en la transferencia de un colgajo pediculado (o libre, cuya técnica microquirúrgica se describió posteriormente) de una gran porción de piel y tejido graso del hemiabdomen inferior irrigado a través de la arteria epigástrica superior que constituye su pedículo y se vehiculiza con el músculo recto abdominal (131) (**Figura 12**). Tiene como principales ventajas el volumen que se puede conseguir con el mismo, pero como inconveniente la

creación de una debilidad de la pared abdominal que lleva al desarrollo ocasional de hernias o, más frecuentemente, abultamientos (*BULGING*) y, en cualquier caso, a un déficit funcional de la capacidad contráctil del abdomen. Debido a las complicaciones del sitio donante, esta técnica actualmente es menos utilizada en nuestro ámbito, donde los cirujanos reconstructivos están entrenados para realizar técnicas microquirúrgicas que permiten prescindir de la transferencia muscular asociada a esta, si bien sigue siendo una opción válida y utilizada en centros con experiencia en la misma (132).

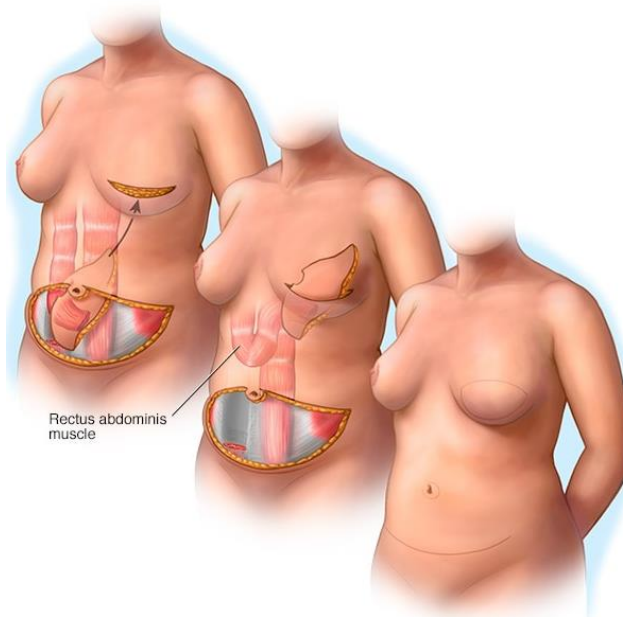


Figura 12. Colgajo Transverso del recto abdominal (131)

La reconstrucción con colgajo DIEP (*deep inferior epigastric (artery) perforator*, es decir, colgajo basado en perforantes del pedículo de la epigástrica profunda) consiste en un colgajo libre de piel y tejido celular subcutáneo con su irrigación asegurada por perforantes tributarias de los vasos epigástricos profundos en la región inferior del abdomen que precisan ser anastomosados con técnicas microquirúrgicas a vasos arteriales y venosos del tórax, en el área de la mastectomía (arteria y vena mamarias internas o pedículo toracodorsal) (133) (**Figura 13**). Esta técnica, a diferencia del colgajo TRAM, permite dejar prácticamente intactos tanto la fascia muscular como el propio músculo, por lo que el riesgo de repercusión en la pared abdominal (hernia o debilidad

muscular) es menor. Sin embargo, es una intervención compleja, con una curva de aprendizaje prolongada por parte del equipo quirúrgico y que aumenta mucho los tiempos de anestesia y cirugía respecto a otras. Esta complejidad y la disponibilidad de los recursos necesarios (sesiones de quirófano dilatadas y cirujanos y equipos quirúrgicos entrenados y tecnología suficiente) es la que más limita su realización. Los estudios actuales muestran tasas variables de complicaciones postoperatorias y de reintervención. En general, en las reconstrucciones tipo DIEP se observan complicaciones en entre el 30% y el 50% de las pacientes, con necesidad de reintervención en torno al 12% y pérdidas completas entre en 2% y el 15% (134,135).

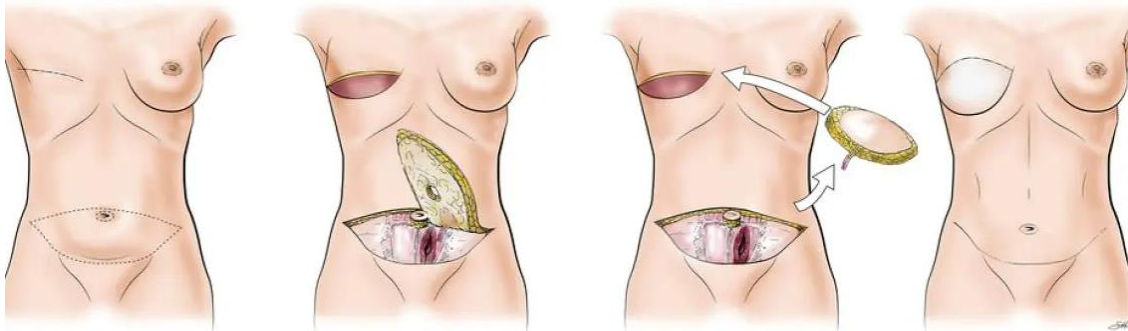


Figura 13. Colgajo Perforantes del pedículo de la Epigástrica Profunda (esquema de Scott Holmes)

Por último, además de las anteriormente descritas, existen múltiples tipos de colgajos menos utilizados cuya indicación depende de la experiencia de cada centro y de las posibilidades técnicas según las características de cada paciente. Destacan el colgajo abdominal basado en el pedículo de la arteria epigástrica superficial inferior, el colgajo de músculo gracilis o el colgajo basado en el tejido dependiente de la arteria glútea, entre otros (126).

4.7.2.2 Aloplásticas

Las técnicas de reconstrucción aloplásticas, protésicas, o también conocidas como heterólogas, son aquellas que utilizan un material externo, artificial, para sustituir la forma y proyección de la mama tras la mastectomía (125). Este material puede ser definitivo o temporal y su composición puede variar dependiendo del tipo de prótesis o la casa comercial. Se estima que en el mundo más del 75% de las reconstrucciones postmastectomía son de este tipo (136). En términos generales, en comparación con las reconstrucciones autólogas, suelen ser intervenciones con menor curva de aprendizaje, un rango aceptable de complicaciones y unos resultados estéticos satisfactorios. Además de esto, se pueden conseguir volúmenes y proyecciones, mayores o menores al de la mama original, ajustando el tamaño de la prótesis a las posibilidades y preferencias de cada paciente. Entre sus principales inconvenientes se encuentran la colocación de un material extraño en el cuerpo de las pacientes, la posibilidad, a largo plazo, de deterioro del material protésico o de los resultados estéticos de la reconstrucción y el desarrollo de patologías graves (aunque muy infrecuentes) como el linfoma anaplásico de células gigantes (LACG) asociado a prótesis (137). Otro de sus potenciales inconvenientes es la necesidad de mantener la mayor cantidad de piel y tejido celular subcutáneo íntegro en la región de la mastectomía, lo que en ocasiones puede ser un factor limitante si los tumores infiltran o están muy próximos a ellos. Tiene que ser una máxima en este tipo de reconstrucciones el recubrimiento total y duradero de la prótesis, ya que si se produce la exposición de esta en algún momento, el riesgo de fallo de la reconstrucción es muy alto (138).

Antes de hablar de las distintas técnicas para este tipo de reconstrucción, repasaremos diversos aspectos sobre el material protésico empleado. Nos centraremos en sus características generales y en los conceptos para tener en cuenta antes de elegir el tipo de prótesis más adecuado para cada paciente. Dejaremos a un lado, por limitar

la exposición, las diferencias técnicas entre las distintas casas comerciales, los costes de estas y otros aspectos que también pueden tener interés para la elección de la prótesis (139).

Las prótesis de mama comenzaron a utilizarse en 1960 por de Cronin y Gerow, aunque sus primeros usos presentaron una alta tasa de complicaciones (106). Sin embargo, debido al aumento de la demanda de cirugía estética y al interés de las casas comerciales por extender el uso de su producto, rápidamente se fueron mejorando hasta llegar a nuestros días (125). Las principales características que debemos de conocer de las prótesis son: material, contorno, forma y textura.

En lo referente a los materiales, el más habitual en las prótesis de mama ha sido la silicona. Esta, en su estructura de elastómero, es utilizada en el recubrimiento de las prótesis, dando seguridad y consistencia para contener a la silicona en forma cohesiva que se encarga del relleno y que no podría colocarse directamente al difundir por los tejidos y poder causar complicaciones (140,141). Se han utilizado otros materiales como prótesis rellenas de soluciones salinas o aceites con resultados estéticos pobres, o hidrogeles, con unos buenos resultados estéticos, pero poco seguros a nivel de biocompatibilidad. Además de la cubierta y el relleno, desde los años 80 se han probado distintos materiales para recubrir la prótesis con el fin de disminuir las complicaciones las pacientes al material extraño. De entre ellos el más destacado es el poliuretano, que parece otorgar a la prótesis una mayor biocompatibilidad y adhesión al tejido (142,143).

En lo referente al contorno, perfil o proyección, se define como la distancia que se extiende desde el punto central de la base de la prótesis hasta su pico o punta. Esta distancia puede hacer que volúmenes iguales presenten morfologías muy distintas, lo cual permite ajustar la prótesis a las características de cada paciente. Se diferencian así varios perfiles, desde ultra bajo a ultra alto (**Figura 14**). El perfil bajo presenta una

mínima proyección, con una forma más plana y natural, siendo ideal para mujeres que presentan tórax anchos. Los perfiles altos y ultra altos, presenta una proyección grande pero una menor naturalidad, con formas más marcadas en la parte superior del mismo, y son ideales para mujeres con tórax estrechos. Entre ambos tipos se encuentran los de perfil intermedio o moderados, con proyecciones y naturalidad muy equilibradas, motivo por el que suelen ser los más utilizados (144).



Figura 14. Ejemplos de diferentes perfiles de prótesis. Fuente: Dr. Jorge Aso (página web)

Siguiendo con la forma de las prótesis, hay que diferenciar entre redondas y anatómicas. Las redondas presentan una base de implantación circular y se extienden en modo de cúpula según el perfil. Presentan una distribución uniforme del relleno y no se ven afectadas por la rotación en la colocación o con el paso del tiempo. Tienen la desventaja de una apariencia menos natural y son más utilizadas en cirugía estética (donde no es precisa la extirpación del tejido mamario en su totalidad) que en cirugía reconstructiva. Por otro lado, las prótesis anatómicas, en forma de lágrima, tienen una base más triangular en la región superior y redonda en la inferior, con mayor relleno en la parte caudal, consiguiendo una apariencia más natural, pero con la desventaja del riesgo de rotación. Dentro de las prótesis anatómicas también hay diferentes configuraciones en forma y altura (además de las mencionadas en proyección). La decisión de usar un tipo u otro depende de muchos factores, incluyendo la decisión de la paciente, la experiencia del centro o cirujano/a y la anatomía de la paciente (**Figura 15**).

Por último, cabe destacar la textura de la superficie de la prótesis que puede ser lisa o texturizada. Las primeras utilizadas fueron lisas. Sus principales ventajas son la mayor movilidad y naturalidad de la prótesis y el menor riesgo de desarrollo de LACG, pero presentan un mayor riesgo de contractura capsular. En cuanto a las texturizadas, presentan menos riesgo de contractura y son más estables en su colocación, pero parecen estar relacionadas con un mayor riesgo de LACG. Los avances en este campo van dirigidos a encontrar el material que presente las menores complicaciones locales tanto a corto (contractura capsular) como a largo plazo (LACG) (145).



Figura 15. Ejemplo de forma de prótesis. Adaptación: Dr. Torres Corpa (página web)

4.8 Consideraciones de las reconstrucciones protésicas

Al igual que en la reconstrucción autóloga, es necesario conocer las diferentes opciones quirúrgicas de las que disponemos en reconstrucción protésicas. Lo primero que debemos tener en cuenta es si se va a hacer una reconstrucción en un solo tiempo, colocando la prótesis definitiva en el momento de la mastectomía o si por el contrario va a ser necesario colocar un expansor de tejido y posteriormente una prótesis definitiva.

Otros factores a tener en cuenta son la localización de la prótesis respecto al músculo pectoral mayor (premuscular o retromuscular) y la necesidad de matrices de colágeno acelulares durante el proceso.

4.8.1 Expansores o reconstrucción en dos tiempos

Los expansores de tejido en reconstrucción mamaria fueron introducidos en 1982 por el Dr. Radovan Z. Radovan (104). Constan de tres partes: una cubierta, una cavidad que permite la introducción de una solución de expansión y una válvula para inyección de la misma. En cuanto a la cubierta, en un primer momento se utilizaron materiales derivados de polietileno, pero su baja biocompatibilidad hizo que rápidamente se sustituyera por silicona elastomérica, mucho más segura, flexible y resistente. En cuanto a la solución de expansión lo más utilizado es suero fisiológico, por su facilidad de acceso, coste y compatibilidad ya que en caso de inyección fuera del expansor o rotura de este, la posibilidad de complicaciones es muy limitada dada la biocompatibilidad y la reabsorción del mismo a nivel local. También es posible la inyección de aire para la expansión. Otro tipo de soluciones como los hidrogeles, que aportan una expansión más uniforme, no son tan utilizados ni existen evidencias claras sobre su biocompatibilidad. El último componente, la válvula, que puede estar o no integrado en el expansor o conectada mediante un tubo para su colocación a cierta distancia, se compone a su vez de una cobertura de silicona, una cámara de aire y un elemento metálico, generalmente una placa que evita que se atraviese el expansor durante el proceso de llenado. Algunos expansores contienen una cantidad variable de silicona que complementa el volumen a expandir (expansores tipo Becker), estando pensados para su posible uso permanente, sin necesidad (obligatoria) de recambio (146,147).

En cuanto a su forma de utilización, el expansor se coloca en la región de la mastectomía, en el espacio prepectoral o retropectoral como veremos más adelante, debiendo tener en cuenta el volumen de la mama y sobre todo la base de implantación de esta. Una vez colocado, se rellena con una pequeña cantidad de líquido, al cual se le puede incorporar un colorante para asegurar futuros llenados, como el azul de metileno, y se cierra la incisión de la mastectomía. Tras esperar unas semanas hasta la cicatrización de la incisión, se procede al llenado. Este se realiza en varias sesiones espaciadas en las que se localiza la válvula y de forma percutánea se rellena con suero fisiológico. El volumen que se inyecta en cada sesión depende de múltiples factores: el volumen final esperado, las condiciones de la piel, la tensión que soporta y la clínica que puede referir la paciente durante el proceso. Este volumen suele comprender entre los 40 y 100 ml de suero por cada sesión. Una vez completado el proceso de expansión, conseguido el volumen final deseado, y completado el tratamiento adyuvante si fuera necesario, se suele esperar entre 3 – 6 meses para conseguir la mejor adaptación del tejido antes de colocar la prótesis definitiva (**Figura 16**). Es la necesidad habitual realizar esta segunda intervención (salvo en los “tipo Becker” mencionados) lo que define a esta técnica como reconstrucción en dos tiempos (148).

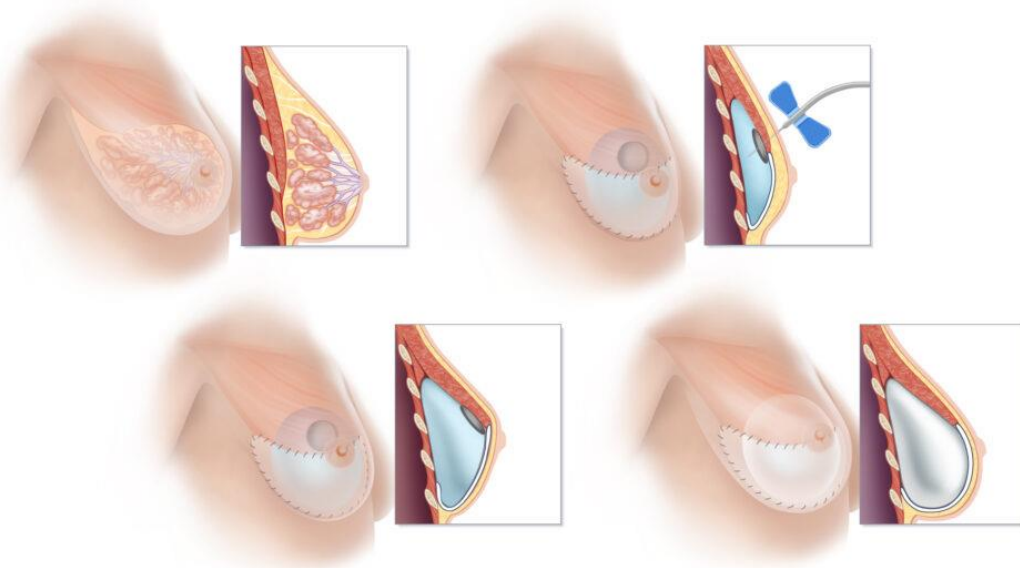


Figura 16. Ejemplo de proceso de expansión de tejido de mama. Figura de: *The Plastic & Reconstructive Surgery Group*

La ventaja teórica de esta técnica es la menor tensión en la piel de la región de la mastectomía en el momento inicial, cuando es más vulnerable por el estrés vascular el tejido dermograso residual (lo que puede llevar a necrosis y pérdida del implante), y que, por otro lado, no limita la posterior expansión hasta alcanzar el volumen necesario/deseado. Sus principales inconvenientes son la necesidad de dos intervenciones, el proceso prolongado de expansión, la incomodidad local (la tensión del tejido y la sensación al tacto menos natural que con la prótesis definitiva) y la posibilidad de infección durante la expansión (147).

4.8.2 Prótesis directa o reconstrucción en un tiempo

La reconstrucción con prótesis directa ha tenido altibajos a lo largo de su desarrollo. Si bien fue el primer método reconstructivo protésico en aparecer poco a poco fue perdiendo importancia con la aparición de los expansores, los cuales se consideraron más seguros. Sin embargo, el desarrollo y la mejora de los materiales de las prótesis y las técnicas quirúrgicas más precisas, menos agresivas y que preservan más cantidad de tejido, como la SSM y la NSM, han llevado a una nueva popularización de esta técnica. Su principal limitación a nivel de la implantación de la prótesis era crear un bolsillo retromuscular lo suficientemente grande para prótesis (ya que se consideraba que la implantación premuscular no era adecuada). La necesidad de RT también limitó sus indicaciones ya que puede poner en riesgo la integridad de la prótesis y afecta a los resultados estéticos finales. El desarrollo de nuevas técnicas (ver epígrafe siguiente) y de materiales más resistentes y biocompatibles ha ayudado a volver a popularizar esta técnica en pacientes seleccionadas, siendo actualmente la técnica más frecuente. Entre sus ventajas destacan la posibilidad de realizar todo el proceso quirúrgico en un solo acto, el menor trauma emocional de las pacientes y la recuperación más rápida (149).

4.8.3 Localización de la prótesis

En los primeros tiempos de la reconstrucción mamaria protésica, los implantes prepectores, colocados total o parcialmente por delante del músculo pectoral mayor, fueron vistos de manera crítica debido a la alta tasa de complicaciones, principalmente necrosis cutánea seguida de la exposición del implante con la necesidad de su retirada (150). Este hecho se relacionó directamente con la falta de tejido de recubrimiento del material protésico, por lo que la implantación retropectoral se impuso durante más de dos décadas (151). Sin embargo, esta técnica, si bien presentaba menor tasa de complicación, generaba una importante limitación en muchas pacientes produciendo deformidades tanto en reposo como con el movimiento de los brazos, la migración de la prótesis o un mayor grado de dolor, lo que ha llevado, a partir del desarrollo de nuevos dispositivos, a plantear en los últimos años la vuelta a los implantes prepectores.

Los avances en cuanto a la técnica de la mastectomía han sido la SSM y la NSM. Esto se ha acompañado de una mejora en la calidad de los implantes (texturizados, livianos, etc.) y en las técnicas quirúrgicas (más cuidadosas con el plano de exéresis y con la preservación de la vascularización de los colgajos dermograsos de cobertura de la glándula). Hoy en día, la implantación subglandular y prepectoral se están volviendo populares. La NSM con reconstrucción mamaria primaria basada en implantes es actualmente una técnica ampliamente utilizada que permite mejorar los resultados estéticos y la CV de las pacientes (152).

4.8.4 Uso de las matrices de colágeno acelulares

Las matrices acelulares son tejidos biológicos de distinta procedencia, desde pericardio bovino a calota humana, que, mediante un proceso de descelularización, que elimina las células y antígenos, mantiene el soporte de colágeno, elastina y otras

proteínas estructurales del tejido tratado (153) (**Figura 17**). Empleadas también en otras reconstrucciones plásticas de tórax o abdomen, entre sus usos más habituales en el tema que nos ocupa se utilizan para dar soporte (asegurar la correcta colocación) y mejorar la cobertura de los implantes, evitando su exposición directa con el exterior en caso de dehiscencia de herida, y teóricamente, promoviendo la integración de tejidos con la creación de nueva vascularización y asimilación por parte de los tejidos de la paciente (154).

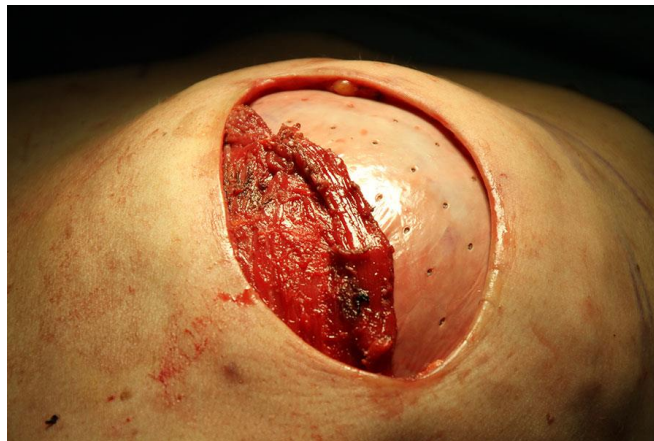


Figura 17. Colocación de malla de colágeno acelular durante la reconstrucción de mama

Su uso es, sin embargo, controvertido: sus defensores aseguran un menor número de complicaciones, incluyendo una reducción importante de la contractura capsular, una mejora estética, al aportar una superficie lisa y uniforme, y la defienden como una opción para promover la integración del implante; sus detractores, además del alto coste de estos materiales, mencionan dudas sobre su seguridad biológica (partículas virales, priones...), la mayor necesidad de tejido externo, que lleva consigo un, al menos teórico, aumento de los riesgos de infección, y la posibilidad a largo plazo de degradación de la matriz (155).

4.8.5 Futuro de la reconstrucción protésica

El número de publicaciones creciente en los distintos buscadores es uno de los principales signos de la constante investigación que existe en este tema (**Figura 18**). Las líneas de investigación más novedosas son: las técnicas mixtas de reconstrucción, la lipoinyección o lipotransferencia y la bioingeniería de regeneración.

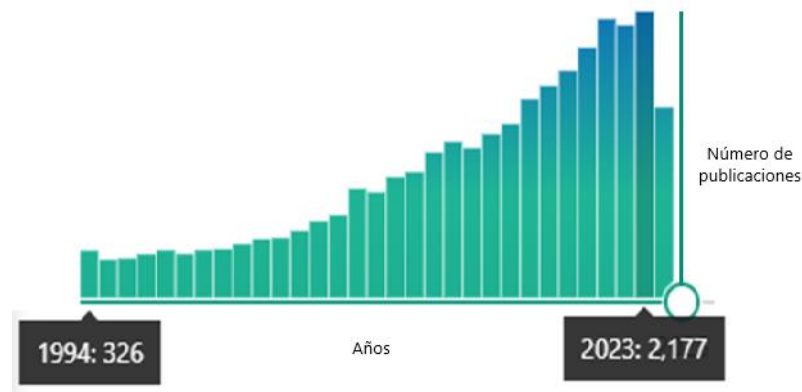


Figura 18. Ejemplo de las publicaciones registradas en el buscador Pubmed con el término *breast reconstruction* entre 1994 y 2023

Las técnicas mixtas consisten en la aplicación de tejido autólogo y prótesis en la misma reconstrucción. Aunque suponen una mayor complejidad técnica muestran resultados estéticos satisfactorios y son muy utilizadas cuando el tejido autólogo no es suficiente para lograr el volumen deseado en la reconstrucción (156).

La lipotransferencia, popularmente conocida como *lipofilling* o *lipografting* en inglés, consiste en la recolección de grasa del propio cuerpo de la paciente mediante liposucción para luego procesarla mediante fuerza centrífuga, separando el tejido graso del resto de los componentes recuperados, e inyectando la grasa procesada en el área de la mama que precise mejorar la forma y/o aumentar su volumen (157). Al ser, conceptualmente un trasplante autólogo o injerto, el riesgo de rechazo es muy bajo. Sin embargo, generalmente precisa de varias sesiones ya que en cada una de ellas se produce la reabsorción (o el fallo del injerto) de un porcentaje variable del volumen inyectado. Esta limitación (y algunas complejidades técnicas) es lo que más está frenado

su desarrollo como técnica única de reconstrucción, pero no afecta a su uso como técnica asociada a otras para la corrección de defectos (o “refinamientos estéticos”), siendo su aplicación cada vez más frecuente en la mayoría de los centros que practican reconstrucción. Cabe mencionar que la lipotransferencia prepectoral como técnica única está en auge y es posible que en el futuro se consolide como una opción más de tratamiento (158).

Por último, el uso de modelos 3D biodegradables con materiales regenerativos es una modalidad que poco a poco va cogiendo fuerza en este campo. El uso de matrices tridimensionales (*scaffolds*) injertadas con tejidos que contengan células madre de la paciente y que se diferencien hacia tejido graso, si bien parece una utopía, es el paso lógico de la aplicación de los últimos avances técnicos. Veremos en un futuro si este tipo de técnicas tienen su espacio, no solo en la reconstrucción de mama sino en la regeneración de otros tejidos (159).

4.9 Tratamiento no quirúrgico

4.9.1 Neoadyuvancia y adyuvancia

Los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes desempeñan un papel crucial en el manejo del CM, mejorando las tasas de supervivencia y reduciendo el riesgo de recurrencia. Los tratamientos adyuvantes, administrados después de la cirugía, incluyen QT, RT, HT y terapias dirigidas, que buscan erradicar las células cancerosas residuales y prevenir la recurrencia del cáncer. Por otro lado, los tratamientos neoadyuvantes, administrados antes de la cirugía, tienen como objetivo reducir el tamaño del tumor, permitiendo una cirugía menos extensa y proporcionando una oportunidad temprana para evaluar la respuesta del tumor a la terapia. Estos enfoques terapéuticos integrados son fundamentales para ofrecer un tratamiento personalizado y eficaz a los pacientes con CM (160).

4.9.2 Tratamiento radioterápico

Actualmente la radioterapia postmastectomía (RTPM) se considera uno de los pilares fundamentales para el tratamiento del CM. Desde los primeros estudios en este camino (92) hasta los esquemas de tratamiento actuales, ha habido importantes mejoras en las técnicas de radiación con el objetivo de disminuir la morbilidad asociada sin perjuicio de la supervivencia ni de la supervivencia libre de enfermedad (161). Se ha demostrado que la radiación reduce el riesgo de recurrencia local en el cáncer invasivo y en la enfermedad no invasiva entre un 60% y un 70% y entre un 50% y un 60%, respectivamente (162). Además, se ha visto que la RT no solo disminuye la recurrencia local, sino que también disminuye las metástasis a distancia y mejora las tasas de supervivencia a largo plazo después de cirugía conservadora de la mama y después de la mastectomía en algunas pacientes (163).

En los esquemas de tratamiento actuales, la radiación de haz externo se produce mediante aceleradores lineales después de imágenes basadas en tomografía computarizada y planificación tridimensional utilizando tecnologías sofisticadas, incluida la RT de intensidad modulada. Este tipo de RT permite aumentar la dosis en el tumor protegiendo, a su vez, los tejidos sanos, con un potencial aumento en el control del tumor y la reducción de las complicaciones agudas y crónicas asociadas. El control de la precisión en la administración de la dosis se puede aumentar con la RT guiada por imágenes y reconstrucción en 3D. Esto es especialmente importante para disminuir la dosis en órganos vitales como el corazón, lo que se puede conseguir administrando radiación con control respiratorio o en posición prona (164,165).

A la hora de decidir a qué paciente se le debe ofrecer este tipo de tratamiento, se debe tener en cuenta varios factores, siendo el más significativo el estadio tumoral. El tratamiento radioterápico tras la mastectomía sigue siendo un tratamiento

ampliamente aceptado para pacientes con estadios avanzados (166,167). Se han establecido así varios grupos de paciente según el riesgo y el beneficio esperado de la RTPM:

- Pacientes de alto riesgo (161):
 - Tumores T4
 - Márgenes positivos
 - Extensión extracapsular macroscópica
 - Cuatro o más ganglios afectados

- Pacientes de riesgo intermedio (168):
 - Tumores T3N0
 - Invasión linfovascular
 - Contacto con los márgenes
 - 1 – 3 nódulos axilares positivos

- Pacientes de bajo riesgo (166):
 - Tumores T1 – T2
 - Márgenes cercanos, pero sin contacto
 - Pacientes menores de 35 años
 - Grado tumoral III

No existen dudas sobre la indicación de RTPM en las pacientes de alto riesgo, y existen pocas en relación con no indicarla en las pacientes de bajo riesgo (169). Sin embargo, existen muchas dudas respecto a la relación riesgo/beneficio en las pacientes de riesgo intermedio, aunque cada vez está más aceptado su uso. Sus defensores aseguran un menor número de recurrencias locales, con mayor esperanza de vida y con efectos secundarios aceptables (170). Como cabe esperar, el ampliar las indicaciones

de un tratamiento hace que cada vez las más pacientes reciban RT, y por ende, la incidencia de los efectos secundarios sea más patente en números absolutos.

Una vez establecido el beneficio de la RT en determinadas indicaciones, debemos tener en cuenta las repercusiones de la misma en la reconstrucción de mama. La mayoría de los estudios señalan que, en caso de indicación de RT, la reconstrucción autóloga ofrece resultados superiores en cuanto a complicaciones y estética que la basada en implantes (171,172). Respecto a esta última, aunque hay mucha controversia al respecto, se ha considerado que la radiación del expansor frente a la radiación del implante definitivo presenta una mayor tasa de complicaciones, espacialmente respecto a pérdida del implante (172,173). Sin embargo, otros autores defienden que la radiación de los implantes colocados de forma directa presenta más riesgo de complicaciones tras la radiación que aquellos que se realizan en dos tiempos (174). Existen aún muchas cuestiones pendientes en este campo respecto a localización ideal, el tiempo y el tipo de reconstrucción óptima para las pacientes que desean (o en las que se indica por cualquier otro motivo) una reconstrucción con implante y deben recibir RT o la han recibido anteriormente (recaídas de cirugía conservadora en las que se indica mastectomía). Se estudia también la posibilidad de RT prequirúrgica como opción en algunas pacientes.

4.9.3 Tratamiento quimioterápico

Aunque se diagnostique un CM en estadios iniciales y se consiga una resección quirúrgica completa, diferentes series prospectivas han demostrado tasas de recidiva y mortalidad elevadas. Esto apoya la teoría sistémica del CM de Fisher que infiere la posibilidad de diseminación de la enfermedad a distancia desde un origen muy inicial de la enfermedad y la ausencia de mejoría en la supervivencia simplemente aumentando la agresividad de los tratamientos locorregionales (175). Bajo este nuevo paradigma (sistémico vs locorregional halstediano) se produjo la asociación de terapias sistémicas

en el tratamiento del CM, siendo una de las primeras la QT (176). En un breve repaso histórico sobre el tratamiento quimioterápico, uno de los primeros estudios fue el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-01 donde se estudió la administración de QT de ciclo corto tras la mastectomía radical observando una disminución en el riesgo de recaída y un aumento de la supervivencia global. Estudios posteriores, de este y otros grupos, fueron demostrando distintas ventajas de diversos fármacos y combinación de estos (poliquimioterapia). Algunos de los más importantes se pueden consultar en la **Tabla 4** (177–179).

Estudio	Año	Fármaco	Resultado
NSABP B-01	1958	QT ciclo corto	Aumento SG y SLE
NSABP B-05	1974	Melfalán adyuvante	Aumento SG y SLE
Grupo de Milán		CMF 6 meses	Aumento SG y SLE
NSABP B-15	1990	CMF 6 meses vs AC 2 meses	Eficacia igual AC menos efectos adversos
NSABP B-28	2005	Docetaxel	Aumento SG y SLE
US Oncology 9735	2009	TC 4 ciclos vs AC	TC Aumento SG y SLE
NSABP B-43	2013	Trastuzumab + radioterapia CDIS Her-2 +	No cambio significativo

Tabla 4. Ejemplos de estudios sobre el uso de fármacos quimioterápicos en cáncer de mama. QT: quimioterapia; CMF: ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo; TC: ciclofosfamida + docetaxel; AC: doxorubicina + ciclofosfamida

Los principales fármacos utilizados en los esquemas del CM en nuestro medio son:

- **Antraciclinas.** Las antraciclinas son sustancias coloreadas producidas por hongos del género *Streptomyces* y con un mecanismo de acción múltiple. La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN y produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica. Además, estos compuestos provocan una inhibición de la topoisomerasa tipo II, enzima que mantiene la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a la rotura del ADN y la alteración de los procesos de reparación (muerte celular). Finalmente, producen una alteración de la membrana celular

uniéndose a proteínas específicas, como la cardiolipina, que dan lugar a la producción de radicales libres, causantes de la cardiotoxicidad de estos compuestos (180). Entre los más usados en cáncer de mama están la epirubicina o la doxorubicina (181).

- **Taxanos:** en concentraciones subnanomolares bloquean la mitosis e interfieren en la proliferación celular. Específicamente, inhiben la despolimerización de los microtúbulos debido a que interfiere con los contactos laterales entre los protofilamentos, dado que interactúa con la N-terminal final y el bucle M, el cual se involucra en interacciones laterales con los microtúbulos. Por otro lado, el taxol induce la hiperfosforilación de Bcl-2 (una proteína antiapoptótica) para promover la apoptosis. Entre los más utilizados están el paclitaxel, el docetaxel y el cabazitaxel (182).
- **Ciclofosfamida:** Es el agente alquilante más utilizado. Se trata de una molécula inactiva que requiere activación hepática, con la que da lugar a la fosforamida, que es el principal metabolito activo. Por ello se puede administrar por vía oral y no es vesicante cuando se administra por vía intravenosa (183). Sus principales efectos tóxicos son: mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos. También puede causar cistitis hemorrágica por la acción de algunos de sus metabolitos, como la acroleína, sobre el epitelio de la vejiga; una ingesta elevada de líquidos durante 24 o 48 horas puede evitar esta complicación (184).
- **5-fluorouracilo (5-FU):** es una pirimidina fluorada que actúa por inhibición competitiva de la timidilato sintetasa, desplazando el sustrato natural y bloqueando la síntesis de timidilato. Además, se incorpora al ARN y al ADN, y altera su función. Puede utilizarse junto con ácido folínico para formar un complejo terciario más

estable y aumentar así el bloqueo de la enzima, con lo que se incrementa también el efecto citotóxico del 5-FU (185).

- **Trastuzumab:** es un anticuerpo monoclonal anti-Her-2 recombinante humano. Aunque no se conoce exactamente cómo realiza su función este medicamento, se sabe que entre sus efectos están: ser antagonista de señalización del crecimiento de la red de Her-2, acelera la degradación de la proteína Her-2, recluta células inmunes para atacar a las células tumorales por citotoxicidad mediada por anticuerpos y disminuye el factor de crecimiento endotelial vascular (186).

Las decisiones actuales sobre el tratamiento óptimo de cada paciente dependen de múltiples factores tanto clínicos (como la edad o las comorbilidades) como patológicos (tamaño, inmunofenotipo...) y precisan de un estudio pormenorizado de cada caso para conseguir los mejores resultados con los mínimos efectos adversos (187). Como ayuda para la toma de decisiones se han desarrollado distintas plataformas genéticas de análisis del tumor que son capaces de predecir el pronóstico y la respuesta de los distintos tipos de tumores a la QT. Estas plataformas están aceptadas generalmente para tumores poco avanzados, y han sido relacionadas con un menor número de indicaciones de QT en pacientes de bajo riesgo de recurrencia y baja probabilidad de respuesta a QT, aunque existe un gran número de plataformas disponibles que varían en número de genes estudiados, costes e indicaciones (pacientes candidatas) (188,189).

En este punto hay que diferenciar el momento de la administración de la QT con respecto a la cirugía del cáncer de mama, encontrando generalmente 2 escenarios: administración antes de la cirugía (terapia primaria o neoadyuvante) o después de la cirugía (terapia adyuvante). La decisión de usar uno u otro depende de múltiples factores clínicos, tumorales o logísticos (190).

Tumores T2 a T4	Expresión baja de RE
Axila N2-N3	Paciente joven o premenopáusica
Ki67 alto	Puntuaje genómico alto

Tabla 5. Factores de mal pronóstico que condicionan la necesidad de quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos y Her-2 negativo. RE: receptor de estrógeno

En los esquemas actuales de QT se tiene muy en cuenta el inmunofenotipo del tumor para la toma de decisiones respecto al momento idóneo y la elección de los distintos fármacos de hormono, quimio y/o inmunoterapia. En las pacientes con RE y/o RP + y con Her-2 - que cumplan los criterios de alto riesgo (**Tabla 5**) se recomendará de 4 a 8 ciclos de QMT durante 12 – 24 semanas de forma adyuvante. Los regímenes más utilizados serán los basados en antraciclinas/taxanos, salvo contraindicaciones por alto riesgo de complicaciones cardíacas por las antraciclinas. En estas pacientes también puede estar indicada realizar una terapia neoadyuvante, que puede ser útil para disminuir la extensión de la cirugía en tumores avanzados. Esto no aumenta la supervivencia, ni la supervivencia libre de enfermedad respecto al tratamiento adyuvante. Se recomienda en pacientes postmenopausias, con una expresión fuerte de receptores hormonales y se realiza generalmente siguiendo los mismos principios que en la terapia adyuvantes, con antraciclinas y taxanos de forma secuencial, pudiendo asociar otros fármacos como un inhibidor de la aromatasa durante 6 - 8 semanas (191).

En lo referente al tumor Her-2 +, la terapia neoadyuvante sí que nos proporciona datos sobre el pronóstico de la paciente y una respuesta positiva a esta presenta mejores tasas de supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad. En cuanto a los esquemas de tratamiento, los pacientes con tumores T2 o mayores o con N+ deben ser tratados con neoadyuvancia con taxanos-antraciclina, o con taxano-carboplatino, más bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab durante un periodo mínimo de 9 semanas. En cuanto al tratamiento adyuvante, el uso de trastuzumab asociado a QT

demostró la disminución de la mortalidad y la recaída independientemente de otros factores, por lo que regímenes de 4 ciclos de antraciclinas + 3 meses de docetaxel combinados ambos con trastuzumab son los preferidos. En las pacientes que presenten RE/RP positivos se seguirán las mismas pautas de tratamiento hormonal que en las pacientes Her-2 - (191).

En lo referente al CM triple negativo, el pilar básico de cirugía y tratamiento adyuvante que había dominado durante todo el desarrollo del tratamiento del CM ha cambiado por el tratamiento neoadyuvante. Este grupo de tumores suelen ser de alto grado, con alto índice de proliferación y con tendencia a la metástasis temprana. Solo un subgrupo de pacientes, con tumores de 5 mm podrían no beneficiarse de la QT, mientras en los que tiene entre 6 y 10 mm se debe valorar seriamente el riesgo/beneficio. La combinación de antraciclinas y taxanos es el tratamiento de elección, que puede ser apoyado por carboplatino, aunque esto último es un tema controvertido. Por otro lado, la adición de la inmunoterapia en estas pacientes, realizada con pembrolizumab, demostró beneficios en la respuesta patológica completa y en la supervivencia libre de enfermedad (191).

La QT y el tratamiento sistémico del CM avanzan continuamente y se mantiene en constante actualización y desarrollo. A modo de ejemplo, en la fecha de discusión de este trabajo el grupo NSABP mantiene 4 trabajo activos, cuyas características se pueden consultar en la **Tabla 6**.

Nombre del ensayo	Características del ensayo
B-51	Un ensayo clínico aleatorizado de fase III que evalúa la radioterapia de la pared torácica y de los ganglios linfáticos regionales después de una mastectomía y la radioterapia de los ganglios linfáticos regionales después de una lumpectomía en pacientes con ganglios axilares positivos antes de la quimioterapia neoadyuvante que presentan ganglios axilares patológicamente negativos después de la quimioterapia neoadyuvante
B-52	Un ensayo aleatorizado de fase III que evalúa las tasas de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama grande, operable y localmente avanzado, con receptores hormonales positivos, Her-2 positivos, tratados con terapia neoadyuvante de docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP) con o sin privación de estrógeno
B-53/S1207	Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo que evalúa el uso de terapia endocrina adyuvante +/- un año de everolimus en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, con receptores hormonales positivos y Her-2 negativos
B-55/Grande 6-13	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de olaparib frente a placebo como tratamiento adyuvante en pacientes con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2 y cáncer de mama primario de alto riesgo Her-2 negativo que han completado el tratamiento local definitivo y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante

Tabla 6 . Ensayos clínicos activos del grupo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project a fecha de septiembre de 2024

4.9.4 Tratamiento hormonal

Desde que a finales del siglo XIX se descubriera el efecto que la ooforectomía bilateral tenía sobre el desarrollo y crecimiento de lesiones relacionadas con el CM en paciente con enfermedad avanzada (175), la búsqueda de bloqueantes hormonales dio pie a una nueva rama de tratamiento en las pacientes con CM (192). Pese a las expectativas iniciales de mejora para todas las pacientes, se descubrió que solo las pacientes que presentaban tumores que expresan receptores hormonales se podrían beneficiar de este tratamiento. Esta terapia hormonal se divide en dos grandes grupos de fármacos: los inhibidores selectivos de los receptores de estrógenos y los inhibidores de la aromatasa (IA) (192).

El tamoxifeno entra dentro del grupo de los inhibidores selectivos de receptores de estrógenos, sustituyendo al acetato de megestrol. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo directo del receptor de estrógeno presente en las células de la mama y el endometrio, mientras que es un agonista en otros tejidos como el óseo o el sistema cardiovascular (193). Su uso se reserva para aquellas pacientes premenopáusicas que se demuestra la expresión de estos receptores en tras a biopsia o cirugía. La duración del tratamiento tras la cirugía ha sido objeto de debate durante muchos años, aunque se asume un periodo mínimo de 5 años, prorrogables según evolución (194). El perfil de efectos adversos va desde los más frecuentes, relacionados con la supresión de estrógenos, como el cansancio o la astenia, a los más graves e infrecuentes, como la hepatitis o la cardiotoxicidad (195).

A mediados de los años 70 se descubrió, que en las mujeres postmenopáusicas la síntesis de estrógenos ocurría en tejidos distintos del ovario y las glándulas suprarrenales, concretamente en los tejido adiposo, muscular y hepático. Esta síntesis depende de la acción de la enzima aromatasa, que transforma los andrógenos en estrógenos. Nacieron así los IA, siendo sus principales representantes

hoy día el anastrozol, el letrozol y el exomestano (196). En las mujeres postmenopáusicas los IA han demostrado ser superiores al tamoxifeno en el control de la recurrencia y mejora de la supervivencia (197). La duración óptima del tratamiento varía entre los 5 y 10 años, y cada caso debe ser estudiado por separado para encontrar el mejor rango riesgo/beneficio (198).

4.10 Complicaciones de la reconstrucción de mama

4.10.1 Seroma

Los seromas se definen como la acumulación anormal de líquidos en el lecho quirúrgico a causa del trasudado procedente de la diferencia de presión entre el interior de los vasos sanguíneos y el espacio que se crea en la intervención quirúrgica (199). Específicamente, en la reconstrucción mamaria, se forman en el espacio producido por la mastectomía, pudiendo aparecer en cualquier tipo de reconstrucción y su incidencia varía entre el 2% y el 20% (200–202). La aparición de un seroma puede ser el primer paso para el desarrollo de complicaciones mayores, como la dehiscencia de la herida o la infección del área quirúrgica. Suelen desarrollarse durante los primeros días o semanas tras la intervención (203). Clínicamente los seromas suelen ser asintomáticos, aunque pueden causar molestias locales, sensación de presión e incluso dolor importante que puede aconsejar el drenaje del mismo (generalmente mediante punción-aspiración). La primera actitud debe ser siempre la prevención con disecciones ahorrativas, cierre de espacios, vendajes compresivos y en última instancia colocación de drenajes para evitar que se acumule y perpetúe espacio que favorece la aparición del seroma (204). Una vez establecido, el drenaje percutáneo del seroma está indicado cuando existe clínica, pero se recomienda evitar la evacuación periódica por el alto riesgo de sobreinfección (205).

4.10.2 Hematoma

Los hematomas postquirúrgicos, resultado de la acumulación anormal de sangre en la región de la mastectomía secundario a un sangrado no controlado, son una complicación poco frecuente, entre el 1% y el 5% de las cirugías (206), pero de vital importancia a la hora de hablar de reconstrucción protésica. Se debe hacer especial énfasis en la hemostasia durante la mastectomía ya que un hematoma no controlado puede llevar a la necesidad de reintervención y a la pérdida de implante (207). Sin embargo, aunque la hemostasia sea minuciosa, siempre existe riesgo de formación de hematoma, sea por características del paciente o por la propia intervención. Entre los métodos que existen para disminuir este riesgo se encuentra el uso de hemostáticos tópicos o del ácido tranexámico en el perioperatorio, el cual ha demostrado disminuir la formación de hematomas sin incrementar el riesgo de eventos trombóticos (208).

4.10.3 Infección

La infección del sitio quirúrgico es un problema importante, con una frecuencia muy variada, que puede estimarse entre el 1% y el 35% dependiendo de las diferentes definiciones y estudios (209–211). El primer punto importante para hablar de infecciones es que no existe una definición consensuada, ni existe un medio objetivo de diagnóstico, lo cual dificulta mucho su comparación en las diferentes series (211). La importancia de reconocer y tratar a tiempo una infección asociada a la presencia de material extraño es que esta puede ser la causa final que lleve a la retirada o pérdida de implante, con el consecuente trauma a la paciente, reingreso, necesidad de tratamiento y aumento de los costes (212).

En términos generales podemos definir la infección como la presencia, multiplicación e invasión por microorganismos patógenos de los tejidos, fluidos o cavidades. Se define infección del sitio quirúrgico aquella que ocurre en los 30 primeros

días de la intervención, en el área donde se ha realizado la misma (213). Su diagnóstico depende de múltiples factores, en su mayoría subjetivos, por lo que ha habido números intentos de crear protocolos o algoritmos de diagnóstico y manejo. Si bien no es de un consenso absoluto, se pueden definir 3 grupos de pacientes según el grado de afectación y la necesidad de recursos para su manejo (211):

- **Infección leve:** eritema de la piel sin dolor ni hinchazón, que responde a tratamiento oral.
- **Infección moderada:** eritema de la piel, con dolor e hinchazón, que puede asociar colecciones líquidas peri-implante, que puede precisar de drenaje percutáneo y tratamiento antibiótico intravenoso.
- **Infección grave:** eritema y dolor que no responde a tratamiento antibiótico, con drenaje espontáneo o no de pus y que requiere de drenaje quirúrgico y retirada del implante.

Entre los patógenos más comunes en las infecciones de mama tras reconstrucción protésica se encuentran el *Staphylococcus aureus*, el *Staphylococcus epidermidis* y otros miembros del grupo de estafilococos coagulasa-negativos que se encuentran en la flora cutánea normal. Otras bacterias implicadas, aunque más infrecuentes, son la *Escherichia coli* y la *Pseudomonas aeruginosa* (214).

Por último, conocer el tiempo en el que se ha producido la infección respecto a la cirugía es crucial en la reconstrucción protésica, ya que permite distinguir entre infecciones tempranas y tardías, lo que influye directamente en el tratamiento y pronóstico. Las infecciones tempranas suelen aparecer dentro de las primeras semanas tras la cirugía (menos de siete semanas) y están comúnmente asociadas a bacterias de alta virulencia, como *Staphylococcus aureus*, introducidas durante el procedimiento quirúrgico. Estas infecciones requieren una intervención rápida con antibióticos o incluso la retirada del implante. Por otra parte, las infecciones tardías se presentan meses o años después de la cirugía y a menudo se deben a infecciones subclínicas de bajo

grado, relacionadas con la formación de *biofilms* bacterianos alrededor del implante. Los patógenos menos agresivos, como los estafilococos coagulasa negativos, son más frecuentes en estas infecciones tardías, que pueden ser más difíciles de tratar debido a la resistencia bacteriana y la dificultad para erradicar el *biofilm* (215,216).

Por último, la importancia de prevenir las infecciones en la cirugía reconstructiva ha llevado al desarrollo de paquetes de medidas o “*bundles*” de prevención. Entre estas medidas se encuentran el uso de antibióticos profilácticos antes y después de la cirugía, la asepsia rigurosa en el quirófano (incluso la reducción del número de personas que están o circulan en este durante la intervención), el manejo cuidadoso del implante y las estrategias de prevención de la necrosis cutánea y la dehiscencia de la herida (217).

4.10.4 Necrosis del colgajo o CAP

El cambio de la mastectomía clásica a las mastectomías denominadas “ahorrativas” o también “mastectomías conservadoras” (SSM y NSM), acompañadas o no de patrones de reducción tipo Wise, trae consigo el riesgo de insuficiencia vascular en los tejidos, lo cual puede desencadenar la necrosis de estos (218,219). La mayoría de los casos de necrosis de los colgajos dermograsos remanentes de la mama extirpada son leves, marginales o superficiales, respondiendo a tratamiento conservador o mejorando de forma espontánea, pero aquellos más graves pueden desencadenar en la secuencia necrosis → dehiscencia de herida → exposición protésica → infección → pérdida de implante (219). Por qué ocurre la necrosis es un tema controvertido en las diferentes series, pero se sabe que factores como la técnica quirúrgica, el mayor tamaño del seno, la RT o el tabaquismo influyen en este sentido, mientras que otros como la localización de la cicatriz o espesor cutáneo tras la mastectomía, aunque parecen influir resultan difíciles de evaluar tanto en su frecuencia como en su impacto (220). Muy

probablemente, como la infección, se trata de la confluencia de diversos riesgos, algunos con mayor peso que otros.

Con el fin de estandarizar los diferentes estudios, en 2014 se propuso el programa SKIN (218), el cual cuantificaba la extensión y profundidad de la necrosis. Así clasificaban a las pacientes en 4 grupos, desde el grado A, sin evidencia de necrosis al grado D, con necrosis de espesor total. Cada categoría presenta una subdivisión según el porcentaje de piel o CAP afecto. Con esta clasificación, diferentes estudios han encontrado que entre en 20% y un 50% de las mastectomías ahorradoras de piel pueden tener grados leves de necrosis de CAP o piel, con un 10 – 15% de casos graves que requieran la extracción del implante. En lo referente a estrategias para evitar la necrosis tisular, se ha propuesto el menor tamaño de incisión, la máxima preservación de aferencias vasculares, el uso de mediación vasodilatadora local (nitritos) o de apósitos de presión negativa sobre la herida intacta, todo ello con distintos resultados en las diferentes series (221–223).

4.10.5 Contractura capsular

La contractura capsular es la complicación tardía más frecuente tras la reconstrucción de mama, y se cree que en mayor o menor medida pueden estar presente en casi un tercio de las reconstrucciones postmastectomía (224,225). Se sabe que todas las pacientes desarrollan una cápsula (así se denomina a esta especie de cicatriz membranosa esférica) alrededor del implante, pero cuando esta se desarrolla de forma excesiva y aumenta su grosor, produciendo síntomas y signos clínicos, es cuando hablamos de contractura capsular (226). Se acepta que la inflamación creada por el sistema inmune innato alrededor del implante es necesaria para la creación de la cápsula, pero no se sabe realmente porqué algunas pacientes la mantienen y desarrollan una inflamación crónica, aunque se están estudiando distintas sustancias

antiinflamatorias con el fin de prevenir la aparición de contractura capsular (227–229). Otro de los factores estudiados que podría estar en relación con el desarrollo de contractura capsular es la colonización bacteriana, si bien los restados son contradictorios y no permiten establecer una clara relación (230). Esta condición se mide según la clasificación de Baker (**Tabla 7**), descrita en 1976 y con pocos cambios hasta nuestros días (231). En esta clasificación, los grados I y II son clínicamente poco expresivos, con mamas reconstruidas sin claros signos de patología mientras que los grados III y IV, son clínicamente relevantes y pueden acabar en retirada del implante o en múltiples cirugías para intentar controlar los síntomas (232).

GRADO	DESCRIPCIÓN
I	Mama blanda, de consistencia y forma totalmente natural
II	Mama firme, pero de aspecto normal
III	Mama firme, de aspecto anormal
IV	Mama firme, de aspecto anormal, dolorosa a la palpación

Tabla 7. Clasificación de Baker (231)

Entre los FR para el desarrollo de la contractura capsular (233), la RTPM juega un papel clave, existiendo series que establecen que hasta un 50% de las pacientes irradiadas portadoras de prótesis o expansores pueden desarrollar grados clínicamente significativos de contractura capsular (234). El tratamiento cuando se ha desarrollado una contractura clínicamente relevante (grados III y IV) puede ser muy complejo, precisando de múltiples cirugías, capsulotomías/capsulectomías, desbridamientos e incluso la pérdida definitiva del implante (232).

4.11 Pérdida del implante

Pérdida de implante, rechazo de la prótesis, extrusión del implante, fallo de la reconstrucción protésica o retirada de la prótesis son algunos de los términos utilizados

para definir el fenómeno más temido por el cirujano a la hora de realizar una reconstrucción protésica (173,235,236), llegando a coincidir en el mismo estudio dos de los términos con distintas definiciones y resultados (174). Se acepta que el acto de retirar el implante de su cavidad debido a una complicación mayor es la definición más consensuada de este fenómeno.

Se considera que este hecho es el fin potencial de muchas de las complicaciones que hemos visto en los apartados anteriores, cuando no se ha conseguido, o no ha sido posible, controlarlas a tiempo. La variedad en la nomenclatura de este fenómeno hace difícil su comparación entre los diferentes estudios. Esta variedad comienza a producirse ya respecto a cuándo se considera una pérdida de implante como tal. Algunos autores consideran que se debe hablar de este término cuando se ha retirado el implante de forma definitiva (174), otros que cuando no se ha podido rescatar con otra cirugía reconstructiva y otros solo tienen en cuenta aquellos ocurridos una cantidad determinada de meses después de la cirugía (237). De un modo u otro, los diferentes autores mantienen que el fallo de la reconstrucción es un problema grave en la cirugía reconstructiva y que los esfuerzos encaminados a disminuir el resto de las complicaciones disminuirán las tasas de este. Por ello, el fallo en la reconstrucción no se considera una entidad aislada, sino que es el fin último de la conjunción de los grados más extremos del resto de complicaciones. Se han encontrado diferentes FR (**Tabla 8**) que están relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar esta entidad, sin embargo, no está clara la importancia relativa de todos los que participan en la misma, ya que pacientes con los mismos FR pueden tener resultados muy dispares (237).

Diabetes mellitus	Radioterapia previa o postoperatoria
Edad avanzada	Múltiples intervenciones previas
Tabaquismo	Duración prolongada de la cirugía
Obesidad	Uso de matrices acelulares

Tabla 8. Factores de riesgo de retirada protésica en cirugía reconstructiva protésica de la mama tras mastectomía

4.12 Calidad de vida y reconstrucción protésica

El avance en la relación médico-paciente, desde la medicina paternalista hacia la una medicina centrada en el paciente, ha llevado al desarrollo en los últimos 50 años de un interés cada vez mayor sobre la medida de la repercusión en la CV de la enfermedad, de su evolución en el tiempo y de los diferentes procedimientos médicos utilizados en su control y tratamiento. Los más valorados son los conocidos como PROMs por sus siglas en inglés (*patient-reported outcome measures*) (238). y que suponen contar con el testimonio directo de los pacientes afectados, con la mínima interferencia o sesgo de los profesionales que los atienden. La repercusión de la reconstrucción mamaria en la CV de las pacientes es un tema que supone estudios de muestras amplias y a largo plazo y que no está exento interferencias. Vivencias previas, opiniones de terceros, autopercepción previa a la cirugía o expectativas poco realistas pueden afectar a los resultados y aunque la intervención y la recuperación fueran técnicamente “impecables” la CV puede verse alterada (239). Esta alta posibilidad de interferencia se intenta controlar con las distintas preguntas y dimensiones estudiadas por los cuestionarios normalizados más utilizados, por lo que a la hora de analizar los resultados es aconsejable hacer una interpretación global de cada esfera más que una interpretación de cada pregunta.

En el campo de la cirugía de mama se han desarrollado distintos cuestionarios para intentar evaluar la CV (240). El primero de ellos fue el SF-36 (*short form health survey*), que, si bien era muy general y no era específico del tratamiento del CM, sentó las bases para el desarrollo de muchos otros. De entre los distintos cuestionarios, el que más trascendencia ha tenido y su uso se ha popularizado mucho en los últimos años el BREAST-Q (241).

4.12.1 Importancia del BREAST-Q

El BREAST-Q es una de las herramientas más reconocidas y utilizadas para medir los resultados reportados por los pacientes en el contexto de la cirugía de mama. Fue desarrollado a principios de los años 2000 por un equipo liderado por Anne Klassen y Andrea Pusic (240), en colaboración con el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y el grupo de trabajo internacional de PROMs.

El BREAST-Q se introdujo formalmente en 2009 y ha sido ampliamente validado y adoptado en la práctica clínica y en la investigación (242,243). Se diseñó específicamente para evaluar diferentes aspectos de la CV y la satisfacción en pacientes en las que sea realizado una reconstrucción mamaria, una cirugía de reducción o de aumento mamario, y más recientemente, también existe un cuestionario específico para evaluar el tratamiento quirúrgico conservador del CM.

Así, el BREAST-Q está formado por 4 cuestionarios distintos que miden las diferentes situaciones que pueden darse en las intervenciones de mama: Tratamiento conservador del CM, reducción mamaria, aumento mamario y reconstrucción mamarios. Esta herramienta es específica para este contexto clínico (la cirugía de la mama) y aporta información sobre los aspectos más relevantes en cada situación. En el caso de la reconstrucción mamaria mide 5 esferas: satisfacción con el resultado final de las mamas, bienestar psicosocial, bienestar físico, bienestar sexual y experiencia de cuidado. Dentro del término “reconstrucción” no hace diferencias entre reconstrucción autóloga o aloplástica por lo que a la hora de evaluar cada serie es necesario realizar una selección de preguntas que se adapten a la muestra estudiada (244).

5. Hipótesis y Objetivos

5.1 Justificación del estudio

El CM es el cáncer más frecuente en las mujeres y su adecuado proceso de diagnóstico y tratamiento afecta tanto a sus posibilidades de supervivencia como a su CV. En las pacientes que la desean, la reconstrucción tras mastectomía por CM se ha convertido en un recurso fundamenta en el tratamiento integral de este. Los beneficios a nivel psicológico y social de la reconstrucción están bien estudiados. Sin embargo, como toda intervención quirúrgica, no está exenta de riesgos. Sus complicaciones no solo afectan a la CV de las mujeres, sino que pueden retrasar el comienzo o seguimiento de los tratamientos adyuvantes, por lo que conocer la frecuencia y los factores que influyen en un posible mal resultado quirúrgico es de vital importancia. La complicación más temida por sus implicaciones es la denominada “pérdida” del implante (es decir, la presencia de complicaciones tras la cirugía reconstructiva que precisa finalmente la retirada quirúrgica definitiva del mismo). La pérdida del implante afecta de forma negativa a la CV de las pacientes, independientemente de la posibilidad de una nueva reconstrucción posterior. Predecir qué pacientes pueden tener más riesgo de aparición de complicaciones y, finalmente, de pérdida de implante, podría ayudar a una mejor selección de pacientes y técnicas y a la elaboración de estrategias que prevengan este resultado indeseado.

Existen, en resumen, factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios que afectan directamente a los resultados de la cirugía de reconstrucción aloplástica de mama. Resulta necesario saber cuáles son y en qué grado predicen estos resultados.

5.2 Hipótesis

Es posible construir una herramienta predictiva del riesgo de pérdida de implante protésico en la reconstrucción aloplástica inmediata de mama tras mastectomía por cáncer.

5.3 Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL:

1. CONSTRUIR UN INSTRUMENTO PREDICTIVO DEL RIESGO DE PÉRDIDA PROTÉSICA EN RECONSTRUCCIÓN DE MAMA CON IMPLANTES EN NUESTRO ÁMBITO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. CATEGORIZAR LAS COMPLICACIONES EN LA RECONSTRUCCIÓN PROTÉSICA DE MAMA EN NUESTRO ÁMBITO.
2. ESTABLECER LOS FACTORES DE RIESGO DE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN LA RECONSTRUCCIÓN PROTÉSICA INMEDIATA DE MAMA EN LAS PACIENTES INTERVENIDAS EN NUESTRA UNIDAD DE PATOLOGÍA DE LA MAMA.
3. EVALUAR LA SEGURIDAD DEL USO DE MALLAS DE COLÁGENO ACELULAR EN LA RECONSTRUCCIÓN PROTÉSICA DE MAMA.
4. EVALUAR LA FACTIBILIDAD DEL USO DE BREAST-Q ONLINE EN NUESTRO ÁMBITO PARA LA MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA EN LA RECONSTRUCCIÓN PROTÉSICA DE MAMA TRAS MASTECTOMÍA.

6. Material y método

6.1 Población

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de los factores pronósticos de mala evolución tras reconstrucción protésica de la mama y un estudio transversal de la calidad de vida tras la reconstrucción de mama de las pacientes intervenidas mediante mastectomía con reconstrucción protésica inmediata por CM, se haya realizado ésta en un mismo acto quirúrgico o en dos tiempos (tras la colocación de un expansor en el primer acto quirúrgico), en el Servicio de Cirugía General y Digestiva en “Hospital General Universitario José María Morales Meseguer” de Murcia. El periodo de estudio comprende desde enero de 2010 a diciembre de 2021. Fin de seguimiento 31 de diciembre de 2022.

6.2 Ámbito de estudio

Pacientes tratadas en la Unidad de Patología de Mama del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario “José María Morales Meseguer” de Murcia, hospital de segundo nivel perteneciente al Servicio Murciano de Salud. Dicho servicio da cobertura asistencial al Área de Salud VI de Murcia (Vega Media del Segura), que comprende las zonas rurales: Abanilla, Abarán, Alguazas, Blanca, Ceutí, Cieza, Fortuna, Lorquí, Molina de Segura, y 3 urbanas: Murcia/Santa María Gracia, Murcia/Vistalegre-La Flota, Murcia Centro.

Nuestra área supone una población susceptible de asistencia de unos 300.000 habitantes aproximadamente. El Hospital Morales Meseguer posee un área de hospitalización de 418 camas, 48 de las cuales están asignadas al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

6.2.1 Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes de sexo femenino.
- Pacientes intervenidas mediante una mastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2021 en las que se ha realizado reconstrucción con implante protésico directo o directo-diferido (expansor-implante).
- Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, intervenidas y con seguimiento clínico en el nuestro centro.
- Periodo mínimo de seguimiento de un año.

Criterios de exclusión:

- Reconstrucción autóloga, incluyendo procedimientos mixtos (DA o DIEP).
- Pérdida de seguimiento.

6.3 Selección y organización de variables

6.3.1 Variables preoperatorias

Se han considerados variables preoperatorias aquellas que presentaba la paciente en el momento del diagnóstico de CM. Se han recogido del informe clínico de consultas externas de la Unidad de Patología de la Mama (UPM) y del informe de valoración preanestésica por parte del Servicio de Anestesiología y Reanimación de nuestro centro.

- **Datos demográficos:**

Se ha recogido la edad en el momento de la intervención (años). Se ha categorizado a las pacientes en menores y mayores de 50 años.

- **Comorbilidades:**

Se han recogido las comorbilidades con las definiciones que se detallan en la **Tabla 9**, contando su presencia o ausencia. El índice de masa corporal (IMC) se ha categorizado en <25 kg/m² (normopeso), entre 25 y 30 kg/m² (sobrepeso), entre 30 y 35 kg/m² (obesidad grado I), entre 35 y 40 kg/m² (obesidad grado II) y más de 40 kg/m² (obesidad grado III). Además, se han agrupado a las pacientes según la presencia de obesidad (IMC > 30).

Comorbilidades	Definición
Diabetes Mellitus (Sí/No)	Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus, sin importar el tipo ni el tiempo de evolución o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina
Índice de Masa Corporal	Resultado obtenido de dividir el peso en kilogramos (kg) entre el cuadrado de la altura en metros (m). Se expresa en kg/m ²
Tabaquismo (Sí/No)	Hábito tabáquico activo o paciente exfumadora de menos de 6 meses antes de la cirugía
Inmunodepresión (Sí/No)	Uso de corticoides o medicación inmunosupresora crónica o 6 meses previos a la cirugía. Diagnóstico de inmunodeficiencia primaria
Menopausia (Sí/No)	Cese de la menstruación durante un periodo mínimo de 1 año antes de la cirugía.

Tabla 9. Comorbilidades recogidas y su definición.

- **Quimioterapia neoadyuvante:** se han contabilizado aquellas pacientes en las que se ha administrado quimioterapia neoadyuvante primaria para el tratamiento del cáncer de mama previo a la mastectomía.
- **Radioterapia previa:** Se ha registrado la aplicación de RT torácica previa por cualquier causa, incluyendo las pacientes en las que se detectó recidiva tumoral tras cirugía conservadora de la mama.

6.3.2 Variables perioperatorias

Se han considerado variables perioperatorias aquellas que condicionan de manera directa o son el resultado directo de la mastectomía o la reconstrucción. Han sido recogidas del informe o protocolo quirúrgico y del informe de alta que se realiza una vez termina la intervención y que recoge fecha, cirujano, hallazgos intraoperatorios y técnica. Estas variables y su descripción son:

- **Fecha de la intervención:** se ha registrado día, mes y año.
- **Cirujano principal:** se ha anonimizado a los mismos mediante la asignación de un valor numérico (1 - 6) a cada uno para el análisis.
- **Cirujano plástico:** Se ha registrado la presencia de cirujano plástico asistente durante la intervención, cuando se ha producido, aparezca este como cirujano principal o ayudante.
- **Reconstrucción directa:** se ha diferenciado entre reconstrucción protésica en un solo acto (reconstrucción directa) y colocación de expansor tisular junto con reconstrucción protésica en 2º acto (reconstrucción directa-diferida).
- **Prótesis prepectoral:** se ha diferenciado entre localización subpectoral y localización prepectoral.
- **Malla acelular:** se ha diferenciado entre colocación de malla acelular de colágeno o no como cobertura protésica.
- **Bilateralidad:** se ha registrado tanto la realización de técnicas de simetrización en la mama contralateral como la realización de mastectomía con reconstrucción protésica de ambas mamas en el mismo acto.

- **Técnica ahorrativa:** Se ha registrado la técnica de mastectomía en técnica ahorrativa (SSM y NSM) o no ahorrativa. También se ha registrado específicamente si se trataba de una SSM o una NSM.

6.3.3 Variables postoperatoria

Se han considerado variables postoperatorias aquellas que ocurren tras la intervención quirúrgica de mastectomía. Se han recogido de los informes del servicio de Anatomía Patológica y los informes clínicos de la Consulta de Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (unidad de referencia). Estas variables y su descripción son:

- **Radioterapia postoperatoria:** se ha considerado como caso a aquellas pacientes que recibieron RTPM tras la cirugía independientemente del momento de este tratamiento con respecto a la cirugía reconstructiva definitiva.
- **Quimioterapia postoperatoria:** se ha considerado como caso a aquellas pacientes que recibieron quimioterapia tras la cirugía independientemente del momento de este tratamiento con respecto a la cirugía reconstructiva definitiva.
- **Hormonoterapia postoperatoria:** se ha considerado como caso a aquellas pacientes que recibieron quimioterapia tras la cirugía independiente del momento de este tratamiento con respecto a la cirugía.
- **Inmunología tumoral:** se han clasificado los tumores según su clasificación inmunofenotípica en: luminal A, luminal B, Her-2 + o triple negativo. La ausencia de tumor invasivo en la muestra se ha considera bajo el epígrafe “sin tumor invasivo”. Se han catalogado como “No especificado” aquellos casos en los que no se ha constatado el inmunofenotipo de la muestra.

- **Estadio final:** Se han contabilizado a las pacientes según la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*, de menor estadio “0” a mayor estadio “IV” (79).

6.3.4 Variables tras la presencia de complicación

En aquellas pacientes en las que se ha producido una complicación quirúrgica se han recogido además de las variables descritas anteriormente aquellas específicas de la complicación. Para las pacientes que han tenido más de una complicación, se han registrado estas de forma independiente, ajustando el nivel de gravedad al de la complicación más grave entre las registradas.

- **Fecha de la complicación:** se ha recogido el día, mes y año en el que se detectó cada complicación de forma independiente para cada paciente.
- **Días desde la intervención:** tiempo en días desde la cirugía hasta que apareciera la complicación.
- **Complicación:** se han considerado como complicación aquellas recogidas en la **Tabla 10**.
- **Clasificación Clavien-Dindo:** se ha utilizado la Escala de Clavien-Dindo (**Tabla 11**) para clasificar la gravedad de cada complicación los recursos que ha precisado para su solución.
- **Reingreso:** definido como la necesidad de reingreso hospitalario no planificado en los 30 días posteriores a la misma.
- **Presencia de complicación mayor:** se ha registrado específicamente aquellas pacientes que han que han presentado complicaciones Clavien-Dindo III o superior.

Complicación	Definición
Seroma	Acumulación de líquido seroso en la herida quirúrgica o sitio quirúrgico, incluyendo el seroma peri protésico
Hemorragia	Presencia de sangrado no controlado tras la intervención. Incluye el hematoma, acumulación de material hemático en la herida quirúrgica o sitio quirúrgico, hematoma a tensión y/o hemorragia activa postoperatoria
Infección	Presencia de complicación infecciosa en la mama intervenida. Incluye la infección de herida quirúrgica superficial y la infección de herida quirúrgica (infección del sitio quirúrgico) profunda
Necrosis de CAP	Desvitalización o pérdida del complejo areola - pezón tras la cirugía por cualquier causa relacionada con la misma.
Necrosis del colgajo	Desvitalización o pérdida del colgajo dermograso preservado de mama, incluyendo la necrosis total de un área de piel o la dehiscencia parcial o total de la herida tras isquemia – necrosis del mismo
Pérdida del implante (variable principal)	Pérdida del implante protésico con/sin recambio de este por cualquier causa
Contractura capsular	Se han recogido la presencia de contractura capsular apreciable, clasificación de Baker III/IV
Estéticas	Se ha recogido la presencia de defectos estéticos apreciables al final del seguimiento. Incluimos arrugas apreciables (<i>ripling</i>) y alteraciones al tacto no deseadas
Asimetría percibida	Diferencia significativa a la visión, según sensación percibida por la paciente.

Tabla 10. Complicaciones recogidas en el estudio. CAP: Complejo areola-pezón

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas distintas a las permitidas en el grado I; incluye transfusiones de sangre.
III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Sin anestesia general
IIIb	Bajo anestesia general
IV	Complicaciones con riesgo de vida que requiere manejo en terapia intensiva
IVa	Disfunción simple de órgano o diálisis
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente

Tabla 11. Clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones postquirúrgicas

6.4 Registro de casos

- **Caso positivo:** se ha considerado como **pérdida de implante primario** la retirada definitiva o transitoria del implante protésico colocado en la cirugía de reconstrucción tras la mastectomía o tras el recambio expansor - prótesis, independientemente de la causa que lo origine o el rescate con nueva reconstrucción posterior.
- **Causa de explante:** se han registrado las causas de explante de manera específica en estas pacientes:
 - **Dehiscencia de la herida:** incluye las definiciones de necrosis de colgajo y necrosis de CAP de la **Tabla 10**. Se define como la comunicación por la herida del implante con el exterior o exposición del implante. Si no se especifica infección asociada en el protocolo quirúrgico de la reintervención se registra como dehiscencia única con implante contaminado
 - **Infección:** incluye la presencia de exudado purulento, pus establecido o necesidad de antibioterapia prolongada, con o sin signos inflamatorios externos, como infección de la cavidad del implante.
 - **Dehiscencia e infección:** presencia en la misma paciente de las complicaciones definidas anteriormente como Dehiscencia de la herida e infección en este apartado.
 - **Contractura capsular:** Se ha recogido la presencia de contractura capsular apreciable correspondiente a los grados II y IV de la, clasificación de Baker.
 - **Tiempo hasta retirada (días):** se ha definido como los días desde la intervención en la que se colocó el implante hasta el día cuando se retiró el mismo.

- **Nueva reconstrucción:** se han registrados los casos en los que, tras la retirada del implante primario, se ha realizado una nueva reconstrucción, independientemente del tiempo entre las intervenciones. Se recogerá el tipo de reconstrucción final si se realiza, diferenciando entre autóloga y protésica, y entre DA o DIEP en el caso de la reconstrucción autóloga.
- **Fallo completo de la reconstrucción:** se registrarán aquellas pacientes en las que decidiéndose una reconstrucción inicial, sufrieron la pérdida de implante primario y que, durante el periodo de seguimiento, no se realizó una nueva reconstrucción.

Se analizarán las variables preoperatorias, perioperatorias y postoperatorias recogidas en la **Tabla 12** de las pacientes que presentaron pérdida del implante primario. Las definiciones de cada variable coinciden con las expuestas en este documento.

Edad < 50 años	Colocación de prótesis prepectoral
Diabetes mellitus	Uso de malla acelular
Tabaquismo	Radioterapia postoperatoria
Menopausia	Quimioterapia postoperatoria
IMC < 25 kg/m ²	Hormonoterapia postoperatoria
Reconstrucción directa	

Tabla 12. Variables estudiadas en relación con el proceso de nueva construcción tras pérdida de implante primario

6.5 Calidad de vida percibida

Se ha obtenido una medida de la CV percibida tras la intervención aplicando el cuestionario homologado BREAST-Q®, versión 2.0, en español. Se ha adaptado el mismo para su distribución a las pacientes mediante la aplicación web “Formulario” de Google®. Este formulario se envió a cada paciente de forma independiente por correo

electrónico, entre julio de 2022 y enero de 2023. Formularios de Google® es un software de administración de encuestas que se incluye como parte del conjunto gratuito *Google Docs Editors*® basado en la web que ofrece Google. Formularios de Google solo está disponible como una aplicación web. Los datos obtenidos permiten ser exportados y explorados en formato de Hoja de Cálculo de Google®.

Se han recogido y agrupado los datos de estos cuestionarios y analizado tanto de forma independiente como en relación con las variables clínicas recogidas. Aquellas pacientes con las que no se ha podido contactar o no han rellenado el cuestionario se han identificado y analizado específicamente. No se han recogido ni analizado las preguntas de los grupos 4 y 5, al hacer referencia a la afectación o clínica de la región “donante” en cirugía reconstructiva autóloga de la mama. Se incluye como Anexos (Anexo I) el QR que remite al formulario utilizado para facilitar su consulta. Se han agrupado las respuestas de cada grupo de preguntas para su análisis por esferas de calidad de vida según lo recogido en la **Tabla 13**. Se ha analizado cada esfera de manera global y diferenciado por la variable objetivo: pérdida de implante primario

Esfera de calidad de vida analizada	GP que incluye
Bienestar psicosocial	GP 2 GP 10
Bienestar físico	GP 3 GP 8
Bienestar sexual	GP 6 GP 11
Satisfacción con los senos	GP 1 GP 7 GP 9 GP 12
Satisfacción con los cuidados	GP 13 GP 14 GP 15

Tabla 13. Esferas de calidad de vida incluidas en el análisis de BREAST-Q. GP = grupo de preguntas

6.6 Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral, basado en el trabajo de Sadok et al. (245), tomando como proporción de pacientes fumadoras con complicaciones severas de 46% y una proporción de pacientes no fumadoras con complicaciones severas 18%, con 4 controles por cada caso, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% se requieren 30 pacientes en el grupo de casos y 120 pacientes en el grupo controles para el estudio de factores de riesgo. Para el estudio de la CV, basado en el estudio de Gómez-Escolar et al. (246), tomando como desviación estándar del grupo de complicación 1,56 y del otro 1,6 con una diferencia de medias esperadas para CV de 1,6, una razón entre muestras de 0,24, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% se requiere en la población sin complicaciones 41 y en la población con complicaciones de 10.

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas analizadas se presentan, según la distribución normal o no de las mismas, como medias $\pm$ desviación estándar y rango o mediana con el primer y tercer cuartil respectivamente. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis univariante, la comparación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba Ji^2 de Pearson o de tendencia lineal, y la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario. La comparación entre variables cualitativas dicotómica y cuantitativas se ha realizado mediante la prueba T de Student o Mann Whitney, según la variable cuantitativa se distribuyera o no de forma normal. Para la demostración de normalidad se ha utilizado la prueba Kolmogorov-Smirnov. Todas las comparaciones se han realizado de forma bilateral, considerándose un nivel de significación estadística a un valor $p \leq 0,05$.

El análisis multivariante se ha realizado tomando como variable dependiente la variable “pérdida de implante primario”. Se utilizó la regresión logística binaria como test estadístico, e introduciendo las siguientes variables en la regresión:

- Variable dependiente: pérdida del implante primario (sí/no)
- Variables independientes: seleccionadas en base a los resultados estadísticamente significativos del análisis univariante.

Si el modelo de regresión logística fue válido para predecir la variable dependiente, se realizó un cálculo de la validez interna, mediante la calibración del test (medida con el test de Hosmer-Lemeshow, y con el diseño de una curva de calibración tipo *locally estimated scatterplot smoothing* (LOESS)), y la discriminación de sus resultados (estudiada mediante una curva ROC y el cálculo del índice de Youden para conocer el mejor punto de corte para considerar una alta probabilidad de que ocurra la variable dependiente). Y, a partir de dicho modelo y previa comprobación de su validez interna, se elaboró un score predictivo para predecir la variable dependiente en función de las variables independientes. Se utilizó el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para evaluar la relación entre el tiempo transcurrido desde la reconstrucción mamaria y la pérdida del implante.

Los datos recogidos fueron analizados mediante el paquete estadístico IBM-SPSS® versión 20.0 para Windows® (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

6.7 Consideraciones éticas

Este estudio se somete a lo regulado en la Declaración de Helsinki (2012-2013) y lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicado en «BOE» núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848 (247). El proyecto ha sido valorado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital

Universitario José María Molares Meseguer de Murcia, asociado al Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (Anexo II). Se ha protegido la confidencialidad de la información siguiendo el Código de Conducta regulador del tratamiento de datos personales en el ámbito de los ensayos clínicos y otras investigaciones clínicas y de la farmacovigilancia (248) y la Ley orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (249).

7. Resultados

7.1 Análisis descriptivo de la muestra

Durante el periodo de estudio se realizaron mastectomías en 261 pacientes, de las cuales 180 (69%) cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. De ellas, en 36 (20%) se realizó cirugía bilateral en el mismo acto de la reconstrucción definitiva. Se han analizado por tanto un total de 216 intervenciones de mastectomía y reconstrucción protésica, 144 (66,6%) procedimientos unilaterales y 72 (33,4%) procedimientos bilaterales.

En cuanto a las variables preoperatorias, la mediana de edad de nuestra serie fue de 47,5 años, con un rango intercuartílico entre los 42,5 y 53 años. En 6 (2,8%) casos la paciente presentaba diabetes mellitus, en 44 (20,4%) casos la paciente tenía un hábito tabáquico activo en el momento de la intervención o los 6 meses previos y en 47 (21,8%) casos la paciente era postmenopáusica. La mediana de IMC fue de 23 kg/m² con un rango intercuartílico entre 21 y 25,75 kg/m². En 162 (75%) casos la paciente se encontraba en rango de normo-peso (IMC < 25 kg/m²) mientras que en 46 (21,3%) y en 8 (3,5%), se encontraban en rango de sobrepeso y obesidad (IMC > 30 kg/m²) respectivamente. No tuvimos caso que cumpliera los criterios de inmunosupresión en este estudio. Fue necesaria la quimioterapia neoadyuvante en 10 (4,6%) casos. Habían recibido RT torácica antes de la intervención 7 (3,2%) casos.

En cuanto las características tumorales, el análisis inmunohistoquímico definió los siguientes fenotipos subrogados: 61 (28,2%) casos subtipo Luminal A, en 93 (42,9%) Luminal B, en 9 (4,1%) Her-2 positivo y en 11 (5,1%) se trató de carcinomas de fenotipo triple negativo. Además, en 36 (16,6%) casos no se encontró tumor invasivo al ser cirugías de simetrización o cirugía contralateral reductora de riesgo en una paciente con CM unilateral y hubo 6 (2,8%) que no se ha podido incluir en ninguno de los grupos al no realizarse la inmunohistoquímica por ser CDIS. Por otro lado, el estadio final fue IIA o más precoz en 157 (72,6%) casos.

Respecto a las variables intraoperatorias 206 (95%) casos fueron intervenidos por 4 cirujanos/as de los 6 que componen la UPM. 2 de esos 6 intervinieron a 141 (65%) pacientes. Un cirujano plástico (no adscrito a la UPM, colaborador trasladado desde el hospital de referencia) estuvo presente en 18 (8,3%) de los casos. Se han realizado 72 (33,3%) casos de reconstrucción directa y el implante definitivo ha sido colocado de forma prepectoral en 47 (21,9%) casos. Se ha empleado malla de colágeno acelular en 121 (56,3). Se realizó mastectomía ahorrativa en 56 (26%) pacientes, 41 (19%) SSM y 15 (7%) NSM.

En cuanto al tratamiento postoperatorio adyuvante, en 49 (22,9%) casos se administró RTPM en el área intervenida, incluyendo el implante. En 127 (59,3%) casos la paciente recibió QT adyuvante y en 168 (78,5%) HT adyuvante.

En lo referente a la evolución postoperatoria, en 36 (16,7%) casos se produjo la pérdida del implante primario y 38 de las 216 reconstrucciones (17,5%) se objetivó una complicación mayor (Clavien-Dindo $\geq$ III). En cuanto al resto de complicaciones su distribución se puede consultar en la **Tabla 14**.

El análisis descriptivo de las características clínicas, tumorales, variables intraoperatorias, tratamiento postoperatorio y variables resultados se puede consultar resumido en la **Tabla 14**.

Características	Total de casos (n=216)	Características	Total de casos (n=216)
Edad (años) - Mediana (RIC)	47,5 (42,5 - 53)	Quimioterapia postoperatoria – n (%)	127 (59,3)
Edad >50 años – n (%)	82 (38)	Hormonoterapia postoperatoria – n (%)	168 (78,5)
Diabetes Mellitus – n (%)	6 (2,8)	Inmunología tumoral – n (%)	
Tabaquismo – n (%)	44 (20,4)	Sin tumor	36(16,6)
Menopausia – n (%)	47 (21,8)	Luminal A	61(28,2)
IMC absoluto (kg/m ²) - Mediana (RIC)	23 (21 - 25,75)	Luminal B	93(42,9)
IMC – n (%)		Her-2 +	9(4,1)
< 25 kg/m ²	162 (75)	Triple negativo	11(5,1)
> 25 kg/m ² y < 30 kg/m ²	46 (21,3)	No especificado	6(2,8)
> 30 kg/m ²	8 (3,7)	Estadío final – n (%)	
Quimioterapia neoadyuvante – n (%)	10 (4,6)	0	16 (7,4)
Radioterapia previa – n (%)	7 (3,2)	IA	50(23,1)
Cirujano principal – n (%)		IB	26(12)
Cirujano/a 1	69 (31,9)	IIA	65(30,1)
Cirujano/a 2	28 (13)	IIB	42(19,4)
Cirujano/a 3	37 (17,1)	IIIA	14(6,5)
Cirujano/a 4	72 (33,3)	IIIB	3(1,4)
Cirujano/a 5	2 (0,9)	Seroma – n (%)	10 (4,6)
Cirujano/a 6	5 (2,3)	Hematoma – n (%)	10 (4,6)
Cirujano/a 7	3(1,4)	Infección – n (%)	39 (18)
Cirujano plástico – n (%)	18 (8,3)	Necrosis CAP – n (%)	14 (6,5)
Técnica ahorrativa – n (%)	56 (26)	Necrosis piel – n (%)	28 (12,9)
SSM – n (%)	41 (19)	Pérdida de implante primario – n (%)	36 (16,7)
NSM – n (%)	15 (7)	Contractura capsular – n (%)	33 (15,3)
Reconstrucción directa – n (%)	72 (33,3)	Alteraciones estéticas percibidas – n (%)	58(26,9)
Prótesis prepectoral – n (%)	47 (21,9)	Asimetría percibida – n (%)	56 (25,9)
Uso de malla acelular de colágeno – n (%)	121 (56,3)	Clavien-Dindo > III – n (%)	38 (17,6)
Radioterapia postoperatoria – n (%)	49 (22,9)	Participa en estudio BREAST- Q <i>online</i> – n (%)	114 (52,8)

Tabla 14. Características clínicas, variables intraoperatorias y variables resultado de los casos estudiados. IMC: Índice de masa corporal; SSM: mastectomía ahorradora de piel; NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón; CAP: complejo areola-pezón. Datos expresados como n (%) y mediana +/- o RIC según corresponda. RIC: Rango intercuartil.

7.2 Resultados en relación con el objetivo principal: Creación de herramienta *predictiva de pérdida protésica*

7.2.1 Análisis univariante

Los 216 casos incluidos se agruparon según el desarrollo o no de la variable dependiente objetivo principal del estudio (pérdida de implante primario, $n = 36$). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad en el momento de la intervención, ni en su análisis como variable continua ni dividiendo los grupos convencionalmente como menores y mayores de 50 años. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la presencia de diabetes mellitus, estatus menopáusico ni IMC, tanto en valor absoluto como estratificado. Se han encontrado diferencias significativas en cuanto a el tabaquismo entre ambos grupos ($p < 0,001$), con un riesgo relativo de 5 (2,3 – 10,97) de pérdida de implante para las pacientes fumadoras. No se han encontrado diferencias en las variables intraoperatorias incluidas en este estudio. No se han encontrado diferencias con la QT neoadyuvante ni la RT previa. Se han encontrado diferencias significativas con el tratamiento con RT postoperatoria ($p < 0,001$) y con la QT postoperatoria ($p = 0,027$), con riesgos relativos de pérdida de implante primario de 7,44 (3,4 – 16,4) y 2,5 (1,1 – 5,9) respectivamente. No se han encontrado diferencias en cuanto al tratamiento con HT postoperatoria. El resultado de este análisis se puede consultar en la **Tabla 15**.

Características	Total de casos (n=216)		Odds Ratio	Valor p
	Grupo 1 (PIP) (n=36)	Grupo 2 (No PIP) (n=180)		
Edad (años) - Mediana (RIC)	50 (42 – 55)	47 (43 - 52)	-	0,062
Edad <50 años – n (%)	17 (47,2)	117 (65)	0,55 (0,3 - 0,99)	0,045
Diabetes Mellitus – n (%)	2 (5,6)	4 (2,2)	2 (0,47 – 14,7)	0,262
Tabaquismo – n (%)	17 (47,2)	27 (15)	5 (2,3 – 10,97)	<0,001
Menopausia – n (%)	12 (33,3)	23 (12,7)	2 (0,95 – 4,5)	0,065
IMC absoluto (kg/m ²) - Mediana (RIC)	23 (21 – 26)	22 (21 - 25)		0,23
IMC – n (%)				
< 25 kg/m ²	26 (72,2)	136 (75,6)	0,84 (0,37 – 1,88)	0,67
> 25 kg/m ² y < 30 kg/m ²	7 (19,4)	39 (21,7)	0,87 (0,35 – 2,14)	0,76
> 30 kg/m ²	3 (8,3)	5 (2,8)	3,182 (0,73 – 13,96)	0,1
Quimioterapia neoadyuvante – n (%)	1 (2,8)	9 (5)	0,56 (0,06 – 4,6)	0,88
Radioterapia previa – n (%)	2 (5,6)	5 (2,8)	2,1 (0,38 – 11,1)	0,7
Cirujano principal	-	-	-	0,5
Cirujano plástico – n (%)	1 (2,8)	17 (9,4)	0,27 (0,04 – 2,1)	0,32
Técnica ahorrativa – n (%)	8 (22)	48 (26,7)	0,78 (0,33 – 1,84)	0,57
SSM – n (%)	7 (19,4)	34 (18,8)	1,03 (0,42 – 2,57)	0,93
NSM – n (%)	1 (2,8)	14 (7,8)	0,34 (0,04 – 2,66)	0,47
Reconstrucción directa – n (%)	14 (39)	58 (32)	1,34 (0,64 – 2,8)	0,44
Prótesis prepectoral – n (%)	10 (27,8)	37 (20,7)	1,47 (0,65 – 3,33)	0,34
Malla acelular – n (%)	20 (55,6)	101 (56,4)	0,96 (0,47 - 2)	0,92
Radioterapia postoperatoria – n (%)	20 (58,8)	29(16,1)	7,44 (3,4 – 16,4)	<0,001
Quimioterapia postoperatoria – n (%)	26 (76,5)	101 (56,4)	2,5 (1,1 – 5,9)	0,027
Hormonoterapia postoperatoria – n (%)	29 (85)	139 (77)	1,7 (0,62 – 4,7)	0,29
Inmunología tumoral	-	-	-	0,58
Estadio final	-	-	-	0,737

Tabla 15. Análisis bivalente entre pacientes de las variables preoperatorias e intraoperatorias con su Odds ratio según la posterior pérdida de implante. PIP: pérdida de implante primario; SSM: mastectomía ahorradora de piel; NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).

7.2.2 Análisis multivariante

Se han incluido en el análisis multivariante las variables *Tabaquismo*, *Radioterapia postoperatoria* y *Quimioterapia postoperatoria*. Además, hemos añadido, por su relevancia clínica, la variable *Edad* como valor absoluto en vez de diferenciar entre menores y mayores de 50 años, aunque no hayamos encontrado diferencias significativas en este estudio. Tras aplicar el análisis todas las variables estudiadas han

conseguido mantener una relación estadísticamente significativa. Los resultados se pueden consultar en la **Tabla 16**.

Características	OR no ajustada (IC95%)	Valor p	OR ajustada (IC95%)	Valor p
Edad	-	0,062	1,1 (1,02-1,14)	0,008
Tabaquismo	5 (2,3 – 10,97)	<0,001	6,7 (2,6-17,1)	<0,001
Radioterapia Post.	7,44 (3,4 – 16,4)	<0,001	7 (2,8 – 17)	<0,001
Quimioterapia Post.	2,5 (1,1 – 5,9)	0,027	3,3 (1,2 – 9,3)	0,021

Tabla 16. Análisis bivalente y multivalente entre pacientes sin y con pérdida de implante de las variables independientes estadísticamente significativas. Post. = postoperatoria. OR = Odds Ratio. Nivel de significación (p)

7.2.3 Construcción de una herramienta predictiva de pérdida de implante primario

Se ha creado una herramienta predictiva para “pérdida de implante primario” en nuestra serie tras el análisis multivalente. El índice R^2 de Nagelkerke de este score es de 0,36. Los de significación y el valor β para las variables estudiadas se pueden consultar en la **Tabla 17**. La fórmula obtenida tras el análisis se puede encontrar en la **Figura 19**.

Variables independientes	β	Valor p	Odds Ratio (IC95%)
Edad	0,076	0,008	1,1 (1,02-1,14)
Tabaquismo	1,9	<0,001	6,7 (2,6-17,1)
Radioterapia Post.	1,95	<0,001	7 (2,8 – 17)
Quimioterapia Post.	1,2	0,021	3,3 (1,2 – 9,3)
Constante	-7,46	<0,01	0,01

Tabla 17. Variables analizadas, su valor β y nivel de significación (p) para la creación de la herramienta predictiva tras análisis multivalente

$$p = \frac{\exp(-7,46 + 0,076 \text{ Edad} + 1,9 \text{ Tabaquismo} + 1,95 \text{ RPO} + 1,2 \text{ QPO})}{1 + \exp(-7,46 + 0,076 \text{ Edad} + 1,9 \text{ Tabaquismo} + 1,95 \text{ RPO} + 1,2 \text{ QPO})}$$

Figura 19. Fórmula de la herramienta predictiva “pérdida implante primario”. RPO = radioterapia postoperatoria; QPO = quimioterapia postoperatoria

7.2.4 Validación interna

Se ha realizado el score de probabilidad en nuestra serie obteniendo un área bajo la curva de la curva ROC del 84% (**Figura 20**). Con el fin de conocer el porcentaje de riesgo que mejor discrimina ese resultado, hemos calculado el índice de Youden de los diferentes valores de sensibilidad y especificidad, hallando que, con el mayor índice de Youden (0,7) la probabilidad (p) de 0,185 fue el punto de corte que mejor discriminaba un resultado positivo ($p \geq 0,185$), siendo a la sensibilidad en este punto del 78% y la especificidad del 85%.

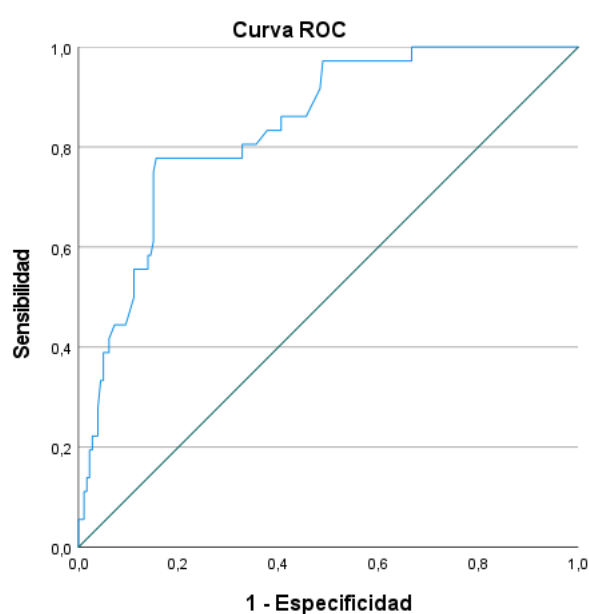


Figura 20. Curva ROC para predicción de pérdida protésica

Para comprobar la bondad de ajuste de nuestra fórmula de predicciones se ha realizado la prueba de Hosmer y Lemeshow que no alcanza la significación estadística ($p = 0,247$). También se diseñó una curva de calibración LOESS (**Figura 21**), que muestra una curva cercana a la diagonal en valores altos de puntuación del modelo, presentando buena capacidad para predecir pérdida de implante primario en valores de

puntuación altos, pero con menor precisión para predecir la no pérdida de implante primario en valores de puntuación bajos.

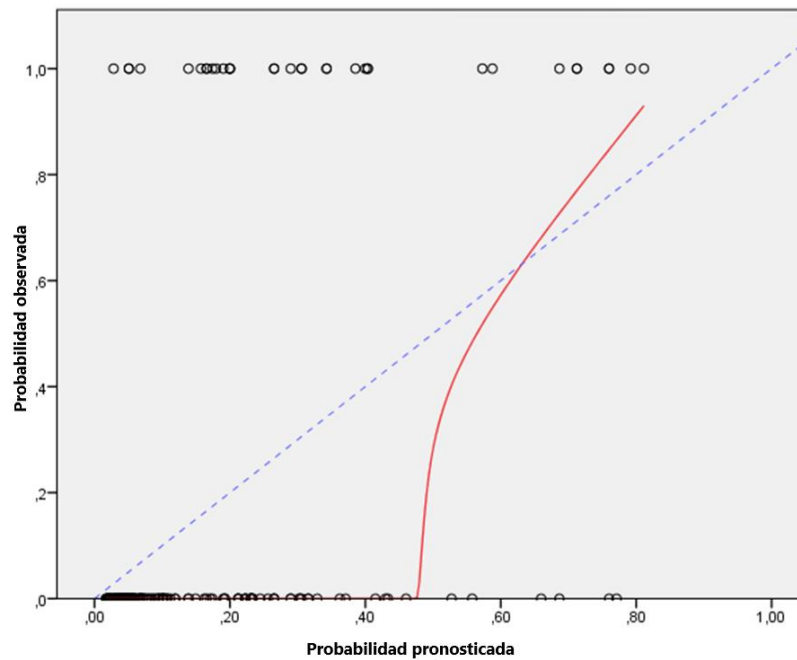


Figura 21. Curva de calibración LOESS en la que se representa el ajuste de mínimos cuadrados entre la probabilidad pronosticada por el modelo, y la observada en la muestra.

7.3 Resultados en relación con el Objetivo secundario 1: *Categorizar las complicaciones en la reconstrucción protésica de mama en nuestro ámbito*

En 50% de los 36 casos que sufrieron pérdida de implante se realizó una reintervención de rescate que incluyó una nueva reconstrucción, produciéndose fallo completo de la reconstrucción en 18 (8,3%) reconstrucciones. La causa más común de retirada de implante fue la secuencia necrosis-infección y, la segunda, la dehiscencia de la herida con exposición protésica. La mediana de tiempo entre la intervención inicial y la retirada definitiva del implante fue de 81 días, con un rango entre 57 y 144 días (**Figura 22**) . Las características se pueden consultar en la **Tabla 18**.

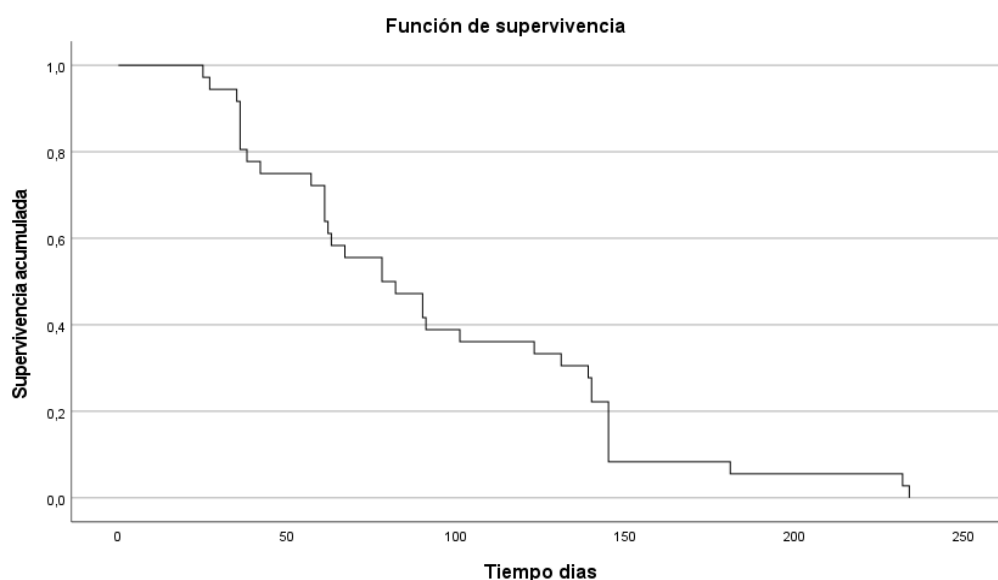


Figura 22. Curva de Kaplan Meier para retirada protésica en las pacientes que precisaron de extracción de prótesis

Características	Total de casos (n=36)
Nueva reconstrucción - n (%)	18 (50)
Dehiscencia herida aislada - n (%)	15 (42)
Infección aislada - n (%)	4 (11)
Dehiscencia + Infección - n (%)	16 (44)
Contractura capsular - n (%)	1 (2,7)
Tiempo hasta retirada (días) Mediana (RIC)	81 (57 - 144)

Tabla 18. Características clínicas de las pacientes que han presentado explante protésico. Datos expresados como n (%) y mediana +/- o RIC según corresponda. RIC: Rango intercuartil.

Se ha analizado la relación entre las complicaciones registradas y la pérdida del implante; éstas y su nivel de significación frente a las pacientes que no han sufrido pérdida de implante se pueden ver en la **Tabla 19**.

Características	Total de casos (n=216)		Odds Ratio	Valor p
	Grupo 1 (PIP) (n=36)	Grupo 2 (No PIP) (n=180)		
Seroma – n (%)	6 (16)	4 (2)	8,8 (2,34 – 33,0)	0,002
Hematoma – n (%)	3 (8,3)	7 (3,9)	2,25 (0,55 – 9,14)	0,221
Infección – n (%)	20 (55)	19 (10,6)	19,2 (8,2 – 45,23)	<0,001
Necrosis CAP – n (%)	8 (22)	6 (3,3)	8,28 (2,6 – 25)	<0,001
Necrosis cutánea – n (%)	23(64)	5 (2,8)	35 (11,6 – 105)	<0,001
Contractura capsular– n (%)	6 (16,7)	27 (15)	1,13 (0,4 – 2,98)	0,480
Deformidad estética percibida – n (%)	24 (66,7)	34 (18,9)	8,5 (3,9 – 18,87)	<0,001
Asimetría percibida– n (%)	24 (66,7)	32 (17,8)	9,2 (4,2 – 20,4)	<0,001

Tabla 19. Relación entre las complicaciones y la pérdida de implante y su Odds Ratio según la necesidad de retirada de implante primario. PIP: Pérdida de implante primario; CAP: Complejo Areola-Pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).

Se han registrado un total de 18 (50%) nuevas reconstrucciones tras el fallo del rescate primario. Se han analizados los factores que pueden ser causa de la decisión entre realizar esta segunda reconstrucción o no. Se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,05$) en las variables: edad menor de 50 años y menopausia. Las variables estudiadas y su nivel de significación se pueden consultar en la **Tabla 20**. El tipo reconstrucción más utilizada en caso de pérdida del implante primario es la autóloga, que se realizó en 11 (61%) casos. La técnica utilizada en el caso de nueva reconstrucción se puede consultar en la **Figura 23**.

Características	Total casos (n=36)		Odds Ratio	Valor p
	Grupo 1 (NR) (n=18)	Grupo 2 (No NR) (n=18)		
Edad <50 años – no. (%)	15 (83)	9 (50)	0,32 (0,04 – 0,93)	0,034
Diabetes Mellitus – no. (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (0,6 - 17)	1
Tabaquismo – no. (%)	8 (44)	9 (50)	1,25 (0,34 – 4,6)	0,74
Menopausia – no. (%)	2 (11)	10 (55,6)	10 (1,76 – 56,9)	0,005
IMC < 25 kg/m ² – no. (%)	14 (78)	12 (66)	0,5 (0,13 – 2,5)	0,46
Reconstrucción directa – no. (%)	8 (44)	6 (33)	0,625 (0,13 – 2,4)	0,494
Prótesis prepectoral – no. (%)	5 (27,8)	5 (27,8)	1 (0,23 – 4,3)	1
Malla acelular	10 (55,6)	10 (55,6)	1 (0,27 – 3,7)	1
Radioterapia postoperatoria – no. (%)	12 (66)	8 (44)	0,27 (0,02 – 1,15)	0,071
Quimioterapia postoperatoria – no. (%)	13 (72)	13 (72)	0,6 (0,12 - 3)	0,7
Hormonoterapia postoperatoria – no. (%)	16 (88)	13 (72)	1,85 (0,27 – 12,76)	0,65
Participa en estudio CV – no. (%)	7 (39)	8 (44)	-	0,74

Tabla 20. Características de las pacientes que presentaron pérdida de implante protésico según se realizará nueva reconstrucción o no y su Odds Ratio. NR: nueva reconstrucción; IMC: Índice de Masa Corporal; CV: calidad de vida. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).

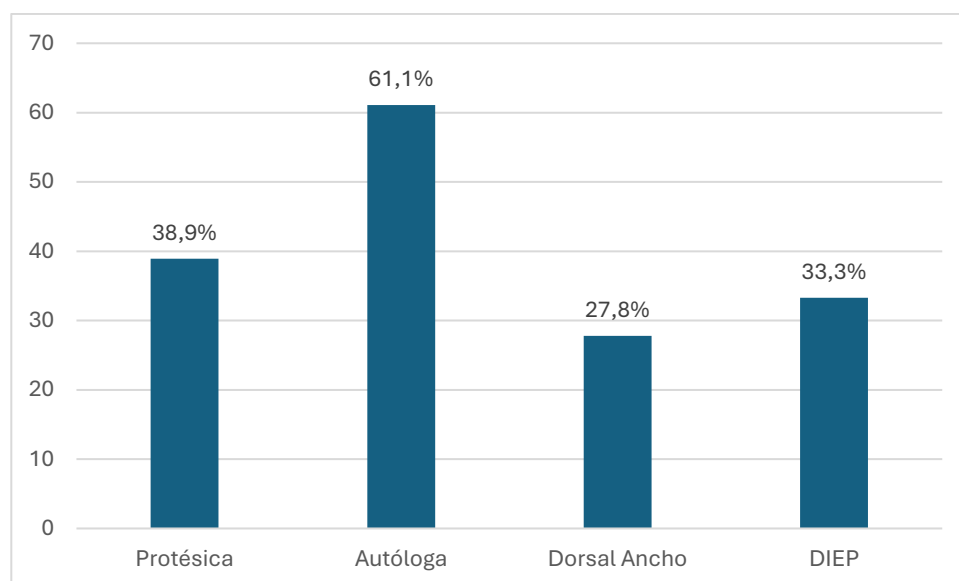


Figura 23. Técnica realizada en la nueva reconstrucción tras la pérdida de implante primario

Se ha elaborado un diagrama de flujo que muestra la entrada y el resultado final de las reconstrucciones incluidas en este estudio (**Figura 24**)

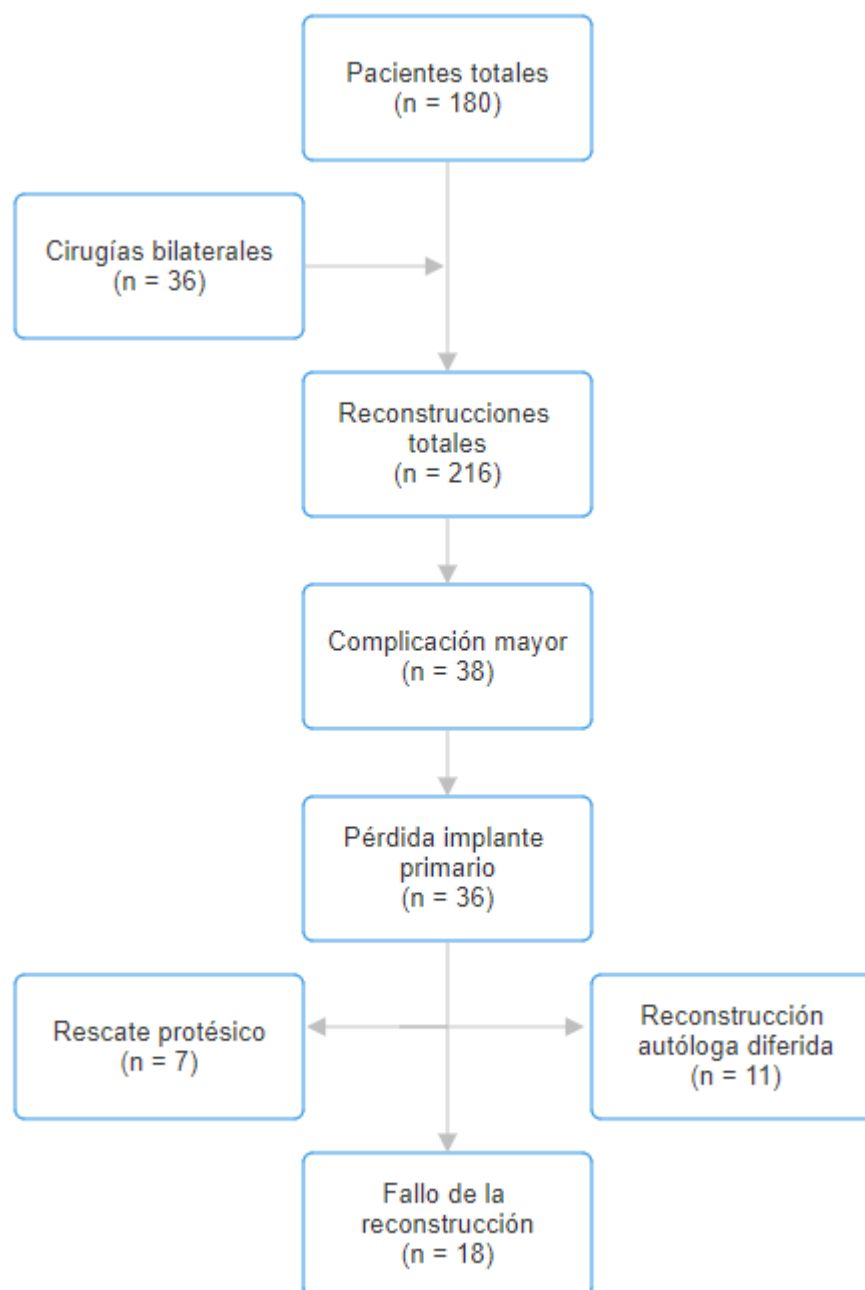


Figura 24. Diagrama de flujo de las pacientes incluidas, las reconstrucciones realizadas y el proceso de seguimiento hasta el resultado final

7.4 Resultados en relación con el Objetivo secundario 2: Establecer los factores de riesgo de mal pronóstico en el proceso de reconstrucción de mama

Tras el análisis bivalente y multivalente realizado en el apartado objetivo principal, se han establecido como FR de complicación tras reconstrucción protésica de mama las siguientes variables: edad menor de 50 años, tabaquismo, RT postoperatoria y QT postoperatoria. La relación entre su frecuencia relativa en el grupo 1 (PIP) y el grupo 2 (no PIP) se puede ver en la **Figura 25**.

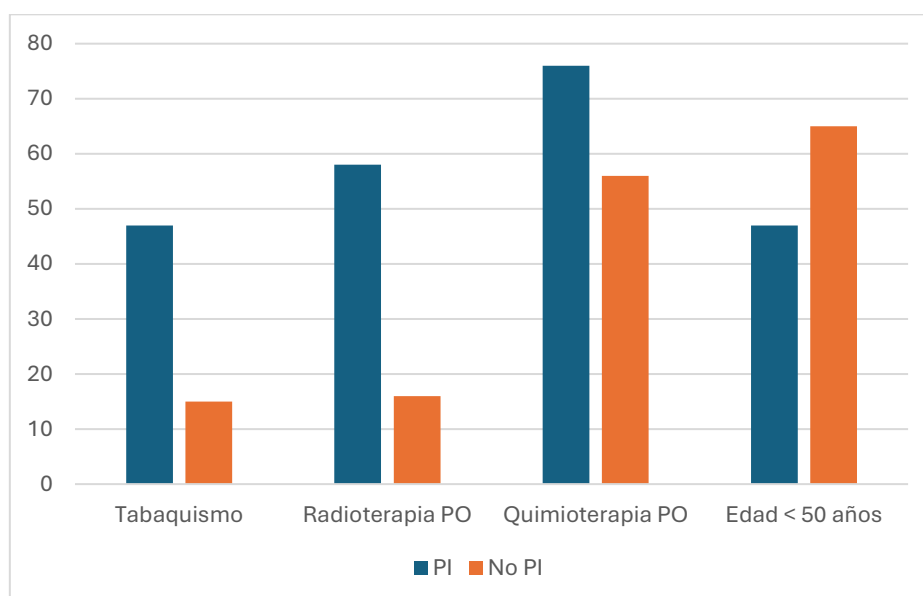


Figura 25. Frecuencia de las variables clínicas y postoperatorias que se relacionada con la pérdida de implantes. PO: postoperatorio; PI: pérdida de implante

7.5 Resultados en relación con el Objetivo secundario 3: Evaluar la seguridad del uso de mallas de colágeno acelular en la reconstrucción protésica de mama

De los 216 casos estudiados se agruparon a las pacientes según la presencia de la variable “uso de malla acelular” (n = 121). No hemos encontrados diferencias en la presencia de complicaciones. Los resultados se pueden consultar en la **Tabla 22**.

Características	Total de casos (n=216)		Odds Ratio	Valor p
	Grupo 1 (ACM) (n=121)	Grupo 2 (No ACM) (n=95)		
Seroma – n (%)	6 (5)	4 (4,3)	1,17 (0,32 – 4,29)	1
Hematoma – n (%)	8 (6,6)	2 (2,1)	3,26 (0,68 – 15,7)	0,192
Infección – n (%)	26 (21)	13 (13,6)	1,66 (0,83 – 3,32)	0,149
Necrosis CAP – n (%)	8 (6,6)	6 (6,4)	1,04 (0,35 – 3,1)	0,940
Necrosis cutánea – n (%)	16 (13,2)	7 (7,4)	1,9 (0,75 – 4,8)	0,174
Contractura capsular – no. (%)	16 (13,2)	17 (18)	0,7 (0,33 – 1,45)	0,327
Deformidad estética percibida – n (%)	34 (28)	24 (25)	1,14 (0,62 – 2,1)	0,670
Asimetría percibida – n (%)	25(29)	21(22,3)	1,41 (0,76 – 2,64)	0,275
Pérdida de implante – n (%)	20(16,5)	16(16,8)	1,04 (0,55 – 2,13)	0,92

Tabla 21. Relación entre las complicaciones postoperatorias y el uso de matrices acelulares de colágeno (ACM) y su Odds Ratio. CAP: Complejo Areola-Pezón. Datos expresados como n (%) y su nivel de significación (p).

7.6 Resultados en relación con el Objetivo secundario 4: Evaluar la factibilidad del uso de BREAST-Q online en nuestro ámbito para la medición de calidad de vida percibida en la reconstrucción protésica de mama tras mastectomía

7.6.1 Análisis univariante sobre corte total

Se ha analizado la variable “participación en estudio BREAST-Q mediante encuesta *online*” de manera independiente. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad: las pacientes que sí contestaron a la encuesta (n = 92 (51%)) fueron significativamente más jóvenes, con una mediana de edad de 46 años con un rango intercuartílico entre 40 y 50 años, respecto a las pacientes que no participaron, con una mediana de edad de 50 (45 - 57) años ($p < 0,001$). No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos con el resto de las variables estudiadas.

7.6.2 Análisis descriptivo

La mediana de CV global de las pacientes que contestaron a la encuesta fue de 7,38 puntos sobre 10 con un rango entre 6,2 y 7,9 puntos. El análisis de cada uno de los grupos de preguntas se puede consultar en la **Tabla 23**. Se ha obtenido la media de cada esfera de calidad de vida medida en el BREAST-Q de manera global. Los resultados se pueden consultar en la **Tabla 24** y la **Figura 26**.

Características	Total de casos (n=92)
Preguntas grupo 1 - Mediana (RIC)	6,25 (5 – 8,12)
Preguntas grupo 2 - Mediana (RIC)	6,4 (6 – 6,4)
Preguntas grupo 3 - Mediana (RIC)	5 (3,75 – 6,5)
Preguntas grupo 6 - Mediana (RIC)	6 (4,33 – 8,3)
Preguntas grupo 7 - Mediana (RIC)	5,87 (4,25 – 6,87)
Preguntas grupo 8 - Mediana (RIC)	5 (2,5 – 8,12)
Preguntas grupo 9 - Mediana (RIC)	8,5 (7,14 – 9)
Preguntas grupo 10 - Mediana (RIC)	8,4 (6,4 – 9,4)
Preguntas grupo 11 - Mediana (RIC)	6,67 (4,67 – 8,67)
Preguntas grupo 12 - Mediana (RIC)	6,5 (2,5 – 8)
Preguntas grupo 13 - Mediana (RIC)	9,8 (8,13 – 10)
Preguntas grupo 14 - Mediana (RIC)	10 (9,64 – 10)
Preguntas grupo 15 - Mediana (RIC)	10 (8,9 – 10)
Calidad de vida global	7,38 (6,2 – 7,9)

Tabla 22. Resultados de calidad de vida tras reconstrucción de mama expresada en mediana y rango intercuartílico (RIC)

Esferas	Total de casos (n=92)
Bienestar psicosocial - Mediana (RIC)	7,4 (6 – 7,9)
Bienestar físico - Mediana (RIC)	5,6 (4,2 – 6,93)
Bienestar sexual - Mediana (RIC)	6 (4,6 – 8,33)
Satisfacción con los senos - Mediana (RIC)	6,5 (5,7 – 7,68)
Satisfacción con los cuidados - Mediana (RIC)	9,86 (8,4 - 10)

Tabla 23. Resultados de calidad de vida por esferas de calidad de vida, expresado en mediana y rango intercuartílico (RIC)

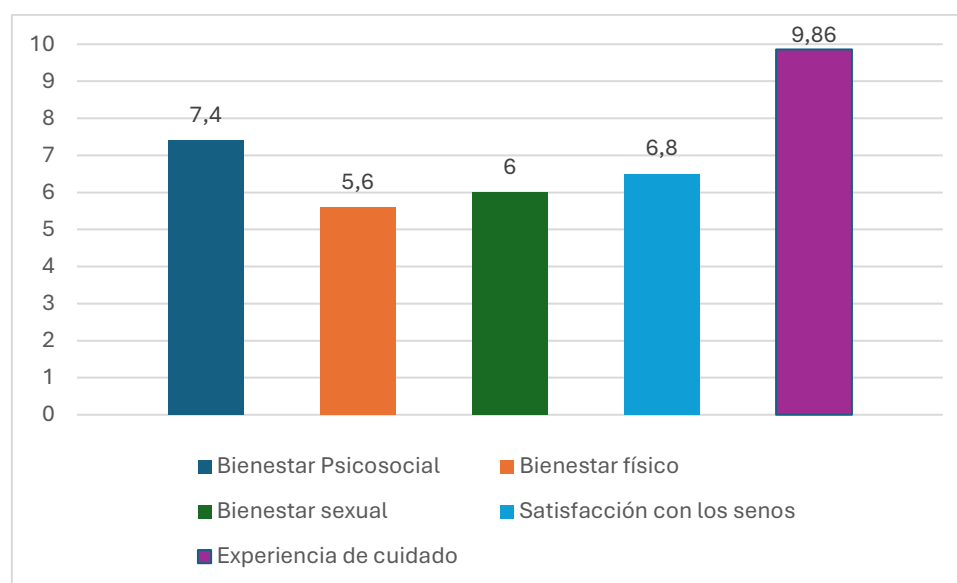


Figura 26. Medianas de esferas de BREAST-Q en nuestra serie

7.6.3 Análisis bivalente

En el análisis bivalente se ha analizado la diferencia en CV percibida de aquellas pacientes que han sufrido pérdida protésica respecto a las que no lo hicieron. No hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos. El análisis de cada uno de los grupos de preguntas que evalúan las distintas esferas de la CV se puede consultar en la **Tabla 25**. No se pudieron analizar las preguntas del grupo 2 al no existir variabilidad entre las respuestas del grupo “pérdida implante primario”.

Características	Total de pacientes (n=92)		Valor p
	Grupo 1 (PIP) (n=18)	Grupo 2 (No PIP) (n=74)	
Preguntas grupo 1 - Mediana (RIC)	6,25 (5 – 8,13)	6,88 (6,25 – 8,13)	0,198
Preguntas grupo 2 - Mediana (RIC)	-	-	-
Preguntas grupo 3 - Mediana (RIC)	4,87 (3,75 – 6,67)	5,63 (3,7 – 6,4)	0,502
Preguntas grupo 6 - Mediana (RIC)	6 (3,9 – 8,4)	6,33 (4,67 – 6,13)	0,095
Preguntas grupo 7 - Mediana (RIC)	5,94 (4,16 – 7,1)	5,87 (4,63 – 6,12)	0,308
Preguntas grupo 8 - Mediana (RIC)	5 (2,5 – 7,5)	7,5 (5 – 10)	0,431
Preguntas grupo 9 - Mediana (RIC)	8,1 (6,7 – 9,05)	8,6 (8,1 - 9)	0,545
Preguntas grupo 10 - Mediana (RIC)	8,4 (6,2 – 9,4)	8,8 (7,8 – 9,4)	0,134
Preguntas grupo 11 - Mediana (RIC)	6,3 (3,7 – 8,7)	7 (5 – 8,6)	0,051
Preguntas grupo 12 - Mediana (RIC)	6 (2,5 – 7,5)	7 (5 – 8,7)	0,448
Preguntas grupo 13 - Mediana (RIC)	9,8 (7,91 - 10)	9,8 (8,34 - 10)	0,713
Preguntas grupo 14 - Mediana (RIC)	10 (9,64 - 10)	10 (9,64 - 10)	0,269
Preguntas grupo 15 - Mediana (RIC)	10 (9,91 - 10)	10 (8,21 - 10)	0,973
Calidad de vida global	7,07 (5,84 – 7,8)	7,5 (6,4 – 8)	0,281

Tabla 24. Relación entre la calidad de vida percibida y la pérdida de implante primario (PIP), expresada en mediana y rango intercuartílico (RIC) y su nivel de significación (p)

Se ha analizado la diferencia entre el grupo “pérdida de implante primario” y “no pérdida de implante primario” en las diferentes esferas de calidad de vida. No se han encontrado diferencias significativas en estos aspectos. Se pueden consultar las medias, el rango intercuartílico y el nivel de significación en la **Tabla 26**. La comparación entre las medianas de ambos grupos se puede ver en la **Figura 27**.

Características	Total de pacientes (n=92)		Valor p
	Grupo 1 (PI) (n=18)	Grupo 2 (No PI) (n=74)	
Bienestar psicosocial - Mediana (RIC)	7,1 (6 – 7,97)	7,6 (7,3 – 7,9)	0,102
Bienestar físico - Mediana (RIC)	4,93 (3,18 – 6,93)	6,56 (4,3 – 6,8)	0,59
Bienestar sexual - Mediana (RIC)	6,15 (3,67 – 8,3)	6,67 (5,1 – 8,5)	0,132
Satisfacción con los senos - Mediana (RIC)	6,58 (5,6 – 7,75)	7,1 (5,89 – 7,49)	0,775
Satisfacción con los cuidados - Mediana (RIC)	9,93 (8,4 -10)	9,93 (8,97 - 10)	0,445

Tabla 25. Relación entre la calidad de vida percibida por esferas de calidad de vida y la pérdida de implante primario (PI), expresada en mediana y rango intercuartílico (RIC) y su nivel de significación (p)

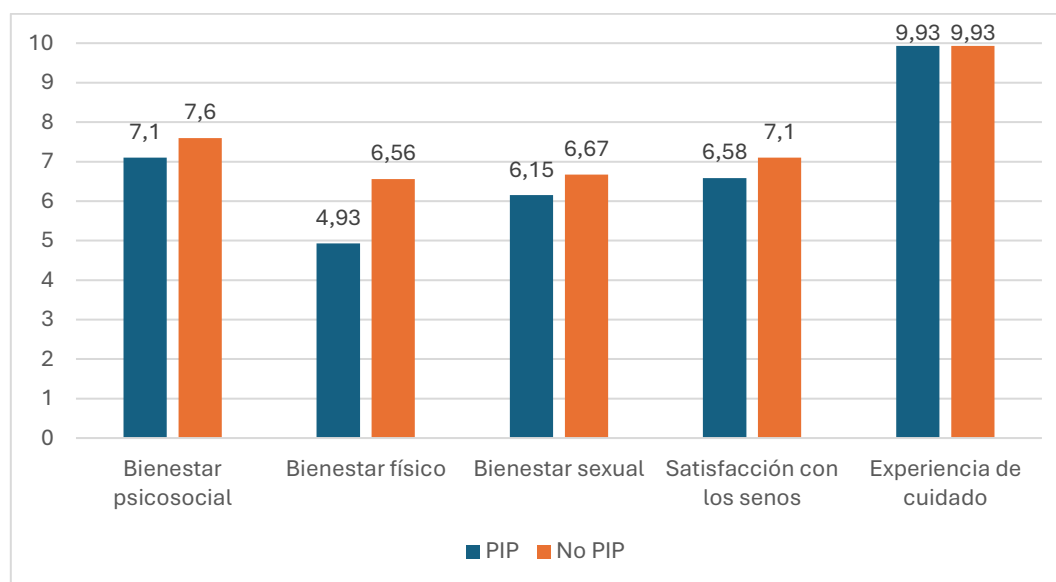


Figura 27. Comparación de medianas de esferas de calidad de vida de BREAST-Q. PIP: pérdida de implante primario

8. Discusión

Complicaciones de la cirugía reconstructiva

El fin último del tratamiento del CM es la supervivencia libre de enfermedad, por lo que, cualquier actuación que hagamos debe ir enfocada a mejorarla o por lo menos a no perturbar otras terapias que puedan mejorarla. Si bien se ha comprobado en diversos estudios que la reconstrucción mamaria no retrasa el inicio de las terapias adyuvantes (250,251), las complicaciones de esta sí que pueden tener este efecto. Esto es muy relevante a nivel clínico, al menos en determinadas pacientes consideradas individualmente, aunque no afecten a la media de un grupo (puede suponer infravalorar la importancia de las complicaciones en el adecuado *timing* del tratamiento cuando la medición se realiza colectivamente, como suele ser habitual). Las complicaciones también pueden afectar negativamente a la calidad estética de la intervención y/o a la CV de las pacientes, por lo que buscar estrategias para disminuir la frecuencia y gravedad de estas complicaciones debe ser el objetivo de toda UPM (252).

La pérdida del implante protésico, ya sea del expansor de tejido como de la prótesis definitiva, es una de las complicaciones más temidas y que más repercusión tienen para la vida de las pacientes (253). En nuestra serie se ha encontrado un total de 36 pérdidas de implante primario, lo que supone un 16% de las intervenciones realizadas, y un fracaso definitivo de la reconstrucción en un 8% de las mismas. Estas tasas, aunque las estimamos como altas, entran dentro de lo publicado en otros estudios que las sitúan entre el 2% y el 22% (253–258) y son inferiores a las encontradas en algunas publicaciones que defienden que las complicaciones mayores ocurren casi en un tercio de las reconstrucciones aloplásticas (259,260). Son muchos los factores que explican las tasas tan variables entre las distintas series: factores propios de la intervención como la técnica utilizada, factores no quirúrgicos como el tratamiento oncológico postoperatorio o, incluso, factores meramente semánticos, como la propia definición

de pérdida del implante protésico (261). Ejemplo de esto es el artículo de 2020 publicado por Duconsuzo et al. (262) de la Universidad de Milán, donde analizando a dos grupos de pacientes, usaron diferentes definiciones para la pérdida protésica, siendo estas “cambio de prótesis”, “pérdida definitiva del implante” y “fallo en la reconstrucción”, acabando por incluir todas las complicaciones mayores en el concepto de “fallos del implante” con 22 fallos de las 63 pacientes en el grupo de expansor/implante y en 40 fallos de 75 pacientes en el grupo de implante permanente. Esta variabilidad en la nomenclatura, además del tipo de pacientes incluidas, detalles técnicos, características de las prótesis, etc. hacen difícil comparar los diferentes estudios entre sí.

En nuestro caso, hemos utilizado los conceptos de “pérdida del implante primario” en los casos en los que ha sido necesario retirar la prótesis o expansor de tejido y “fallo de la reconstrucción” cuando no se ha podido hacer una nueva reconstrucción en caso de pérdida de implante primario. Estas definiciones, si bien pueden aumentar el número de pacientes que presentan la condición “pérdida del implante primario”, pensamos que puede darnos una visión más realista de las complicaciones en nuestro medio, ya que no contamos solo el estado final sino el proceso ininterrumpido considerado desde la intervención hasta el final del tratamiento.

En nuestra serie hemos encontrado que tanto la infección como la necrosis cutánea son complicaciones que pueden desencadenar una pérdida del implante. La secuencia de necrosis → infección ha sido la más frecuente. La exposición de la prótesis por una dehiscencia de la herida lleva, en la mayoría de los casos, a la contaminación de ésta. Las opciones de tratamiento, llegado este punto, comprenden: el manejo conservador de la herida asociado a la administración de antibióticos por vía sistémica, el recambio protésico con un nuevo cierre primario del defecto o, como última opción, la retirada del implante y la valoración, si la paciente lo desea, de una reconstrucción diferida, muchas veces autóloga, una vez resuelta la infección

(263,264). Esta aproximación al tratamiento está llena de matices y es necesario individualizar cada caso, siendo el manejo individual muy variable. A raíz de esto, en los últimos años, han surgido otras terapias complementarias y preventivas, para intentar disminuir las tasas de fracaso de la reconstrucción protésica, siendo las más destacadas: la mejora de la técnica de mastectomía subcutánea (o preservadora de piel), las terapias de presión negativa (TPN) y el uso de vasodilatadores tópicos (como los nitratos). Más adelante abordaremos tanto las especificaciones de las técnicas SSM y NSM como las TPN, centrándonos ahora en los vasodilatadores tópicos. A este respecto, Yun et al. publicaron en 2017 un trabajo con 73 pacientes tratadas mediante reconstrucción protésica en el que el número de necrosis registradas en el grupo que no se trató con vasodilatadores tópicos fue significativamente mayor respecto al que si recibió tratamiento (23% y 3,8%, respectivamente) (265). Otro estudio similar publicado en 2023, también con 70 pacientes, en este caso tras reconstrucción autóloga, demostró una disminución significativa de la necrosis cutánea, 23% frente a un 51%, en el grupo que se trató con vasodilatadores tópicos (266). Aunque estos estudios puedan presentar dudas dado el bajo número de pacientes, también en 2023, se publicó un metaanálisis de las actividades preventivas no quirúrgicas que podrían prevenir la necrosis de la piel en SSM y NSM. Tras analizar más de 8.000 mastectomías en 12 artículos, concluyen que tanto el uso de vasodilatadores tópicos como las TPN son beneficiosos para prevenir esta complicación (267). En nuestro caso, el carácter retrospectivo del estudio y el largo tiempo de este, no nos permitía abordar con fidelidad el uso de estas terapias en nuestro centro, aunque su uso, por lo que conocemos, no está difundido ni mucho menos protocolizado en el proceso de reconstrucción en nuestro ámbito.

Respecto al uso de antibióticos profilácticos tras la cirugía, las publicaciones actuales recomiendan al menos 24 horas de tratamiento antibiótico postoperatorio, si bien la mayoría de los centros prefieren regímenes más prolongados. Sin embargo, el

Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) del Servicio Murciano de Salud recoge su uso exclusivo, monodosis, en el preoperatorio inmediato (268). En el estudio de Liu et al. (269) se observó que los tratamientos inferiores a una semana se relacionaban con más infecciones del sitio quirúrgico, específicamente en la reconstrucción protésica de la mama. Sin embargo, otros estudios como el de Rothe et al. (270) en 2022 demostraron que alargar el tratamiento más allá de 24 horas no disminuía la tasa de infecciones en el mismo contexto. Creemos que, aunque sería necesario realizar un estudio prospectivo para poder llegar a conclusiones más acertadas, el uso de antibióticos en los días posteriores a la intervención puede no ser un factor protector para estos casos, dado el tiempo medio entre la colocación del implante y la retirada de este (más de 30 días) que sugiere más la secuencia “fallo de herida” y posterior sobreinfección por contaminación en el periodo de observación/control evolutivo y curas de la complicación que una verdadera infección inicial del implante en el perioperatorio inmediato como patogenia de estas infecciones.

Edad y pérdida de implante

En cuanto a los factores epidemiológicos que pudieran afectar a la intervención, la edad ya no se considera un factor de exclusión para la indicación de una reconstrucción protésica (271), aunque sí que existe una tendencia global a seleccionar estas técnicas para pacientes más jóvenes, por lo que las pacientes con más de 60 años presentan menores tasas de reconstrucción y están subrepresentadas en muchos estudios (272). En nuestra serie hemos encontrado una relación débil, con una Odds Ratio 1,1 (1,02 – 1,14), entre la edad mayor de 50 años y la pérdida del implante. Si bien la mayoría de los trabajos consultados marcan el límite de edad en los 65 años, nosotros hemos decidido no utilizar el punto de corte ya que ninguna de nuestras pacientes superaba los 62 años en el momento de la intervención. La relación encontrada entre edad y complicaciones puede atribuirse a una peor calidad de los tejidos y a la mayor tasa de comorbilidades de las pacientes de más edad, pero esto debe ser tomado con cautela dada la escasa relevancia que presenta en el análisis multivariante y en la regresión. Dicho esto, nuestros resultados están en consonancia con lo encontrado en el estudio de Ogita et al. (261), donde encuentran mayores tasas de complicaciones postoperatorias, generalmente infección de la mama intervenida, en pacientes mayores de 55 años, aunque no consiguen encontrar relación específica con la pérdida del implante, lo cual creen que se debe al bajo número de paciente mayores de 55 años que participaron en su estudio. De forma similar, en el estudio de Butz et al. (271) compararon las complicaciones y la posibilidad de pérdida de implante entre las pacientes mayores y menores de 65 años: si bien tampoco encontraron diferencias significativas respecto a las complicaciones de la cirugía con reconstrucción protésica, sí las encontraron con la reconstrucción autóloga, presentando las pacientes mayores de 65 años mayor riesgo de trombosis venosa y fallo de la reconstrucción autóloga.

Por otro lado, el estudio Chang-Azacont et al. (273) realizado en España en 2022, no encontró diferencias en las complicaciones entre pacientes mayores y menores

de 65 años, estudiando un total de 304 pacientes, siendo 38 mayores de 65 años. Este estudio junto al realizado en 2019 por Oh et al. (274) en Australia, donde no encontraron mayores tasas de complicaciones tras analizar a 338 pacientes por encima de los 60 años y comparar sus complicaciones según se realizara o no reconstrucción, hacen pensar que el papel de la edad en el desarrollo de pérdida de implante no es excesivamente relevante.

Comorbilidades y pérdida de implante

La diabetes, especialmente si desarrolla complicaciones vasculares, en un conocido FR de complicaciones asociadas al daño en la microcirculación y vascularización de los tejidos. Numerosa literatura demuestra que los pacientes diabéticos presentan alteraciones en la cicatrización debido a las alteraciones en la perfusión tisular (275), lo que podría llevar, en el caso concreto de la reconstrucción protésica, a la dehiscencia de la herida, la infección y la pérdida de implante (276). El equipo estadounidense de Liu et al. (277), realizó en 2022 una revisión sistemática y un metaanálisis en el que encontraron un aumento de las complicaciones mayores y de la estancia hospitalaria en pacientes diabéticas. Estos resultados han sido corroborados posteriormente en otro metaanálisis, con más de 43 estudios y 19.000 pacientes con un 9% de población diabética, encontrando mayores tasas de dehiscencia de herida y otras complicaciones tras la reconstrucción en estas pacientes (278).

Por otro lado, otros estudios hacen referencia a que existe un aumento de las infecciones en pacientes diabéticas, pero que esta complicación no se traduce en un aumento de las pérdidas protésicas (279). En nuestro caso, no hemos encontrado relación entre la diabetes y la pérdida de implante. Creemos que la baja tasa de pacientes diabéticas en nuestra serie (<3%), junto con la menor edad de estas, lo que implica un menor tiempo de evolución de la enfermedad, puede condicionar este resultado.

En cuanto al IMC, los resultados vuelven a ser dispares entre los diferentes estudios revisados. En el trabajo de Riggio et al. (280) se incluyeron 294 pacientes seguidas durante un periodo de 3 años, encontrando una tasa del 17% de pérdida de implante teniendo como FR significativos la RT y la obesidad. En el mismo sentido, el metaanálisis realizado en 2018 por Panayi et al. (281), recoge alrededor de 71.000 pacientes, con 20.000 pacientes obesas, encontrando un riesgo 2,89 veces mayor de sufrir una complicación mayor en pacientes obesas, si bien no especifican la tasa o el riesgo de pérdida del implante en este grupo. En

nuestro estudio no hemos encontrado dichas diferencias, ni analizando el valor absoluto del IMC ni estratificando a las pacientes en las categorías de normopeso, sobrepeso y obesidad. Esto se puede deber a que solo tenemos 8 (3,7%) pacientes con obesidad que cumplieron los criterios de inclusión. Esta baja tasa se debe a que en nuestro centro las pacientes con obesidad que son candidatas a reconstrucción, en algunas ocasiones, son derivadas a un servicio de Cirugía Plástica de referencia (externo a nuestro centro) para considerar la realización de una reconstrucción autóloga, más frecuente por sus mejores resultados en este tipo de pacientes, siendo solo pacientes con IMC “límite” las que sí han sido consideradas para reconstrucción protésica. Estos mismos resultados son los encontrados en el estudio de Riggio et al. (280), debido también a la baja tasa de pacientes con obesidad y cirugía reconstructiva protésica, si bien no se especifica la causa de estas bajas tasas de obesidad entre sus pacientes, pudiendo ser esta cultural o por indicarse, en estas pacientes con mayor IMC, otras técnicas reconstructivas.

Por último, en lo referente a la inmunosupresión, esta es un conocido factor implicado en el desarrollo de infecciones postoperatorias y déficits de cicatrización (282). Aunque en nuestra serie no hemos encontrado pacientes que cumplieran los criterios para ser diagnosticadas de inmunosupresión, el carácter retrospectivo de nuestro estudio puede infravalorar la presencia de estas pacientes. Sin embargo, creemos que, pese a ello, la implicación que podría tener la inmunosupresión en nuestra serie, en el caso de que existiera, no alteraría de manera significativa los resultados. Para esta afirmación nos basamos en trabajos como la revisión sistemática de Basso et al. (283), que pese a estudiar específicamente a pacientes inmunodeprimidas tras un trasplante de órgano sólido, no encontró ninguna relación con la pérdida de implante.

Tabaquismo, cicatrización y pérdida de implante

La relación entre el hábito tabáquico y las complicaciones quirúrgicas es ampliamente conocida (245,284–286) y, aunque existen estudios que no han encontrado esta relación (287,288), la evidencia actual sugiere que tiene una implicación directa en el retraso de la cicatrización de las heridas, tanto por su efecto deletéreo en la microcirculación como en la angiogénesis. La cicatrización es un proceso complejo que consta, en líneas generales, de 3 fases superpuestas destinadas al control de la hemorragia, el cierre de la herida y la reparación del tejido. La primera fase es la inflamatoria que ocurre ya desde el momento de la incisión quirúrgica. Seguidamente comienzan de forma superpuesta las fases proliferativas y de remodelación que pueden durar días o meses (289).

Es bien conocido que el humo del tabaco contiene sustancias que causan una interferencia directa sobre las distintas fases de la cicatrización (290). De entre las sustancias más importantes, la nicotina es la que tiene un efecto más inmediato. Este alcaloide es un potente vasoconstrictor, que reduce el aporte sanguíneo a los tejidos y con ello, la llegada de plaquetas y otros elementos que intervienen en los primeros momentos de la reparación tisular. Este efecto puede perdurar hasta 3 – 4 días desde la última exposición a nicotina dada la persistencia de esta en el torrente sanguíneo. Entre sus efectos se encuentra también la inhibición de la producción de factores de crecimiento vascular como el factor de crecimiento endotelial vascular, necesario para la formación de nuevos vasos sanguíneos. Paralelamente a este efecto, tanto la nicotina como el monóxido de carbono procedente de la combustión del tabaco, disminuyen la oxigenación sanguínea y, por ende, la tisular. Esta disminución de oxígeno produce a nivel celular un cambio a respiración anaeróbica. El producto de esta respiración ineficiente, el ácido láctico, es el responsable de generar un ambiente ácido que impide la correcta función de fibroblastos y células endoteliales en la producción de colágeno y

en la formación de nueva vascularización, respectivamente, que son los andamios sobre los que se cicatriza la herida. Además de la nicotina y el monóxido de carbono, el tabaco también contiene otras sustancias que afectan negativamente a la cicatrización. A modo de ejemplo, el acetaldehído actúa inhibiendo la formación de colágeno y el cianuro de hidrógeno limita la producción celular de energía necesaria para continuar con los procesos de cicatrización (291). En el estudio de Toyoda et al. realizado en pacientes sometidos a cirugía plástica entre 2005 y 2014 encontraron una mayor incidencia de infecciones profundas del sitio quirúrgico en los pacientes fumadores frente a los no fumadores (292). Cabe destacar en este punto, ya que ha habido un aumento de su consumo sobre todo por población cada vez más joven (293), el uso de cigarrillos electrónicos y vapeadores con nicotina, ya que presenta un efecto similarmente dañino a este respecto. El estudio realizado en 2023 por Lyytiene et al. (294) demostró que el uso de estos dispositivos con nicotina disminuye de forma significativa la vasodilatación y promueven la creación de trombos en los capilares sanguíneos.

En nuestra serie hemos encontrado una asociación fuerte entre el hábito tabáquico activo y la pérdida del implante protésico, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, con un gran peso en la regresión logística, siendo, junto a la administración de RT, uno de los principales factores de mal pronóstico tras la reconstrucción. El daño endotelial, el mayor estrés oxidativo y la disminución del oxígeno en los tejidos son efectos conocidos del tabaco, como hemos expuesto en el párrafo anterior (295), que podrían ser causa de la eventual necrosis tisular, la infección de los tejidos y finalmente del fallo en la reconstrucción (296). En el estudio de Sadok et al. (245) de 2020 se analizaron las complicaciones mayores, definidas como una puntuación mayor de III en la escala de Clavien-Dindo, en un total de 56 reconstrucciones con una tasa de complicación 8 veces mayor en el grupo de las fumadoras respecto a las no fumadoras. También en el estudio de McCarthy et al. (285) en 2008 se encontraron resultados similares, pero con una Odds Ratio de 2,2.

Posteriormente, en 2021 el estudio de Quilichini et al. (297), encontró una mayor tasa de complicaciones en las pacientes fumadoras, especialmente de las complicaciones con un Clavien-Dindo de II-III. Más recientemente, en 2022 el grupo neerlandés de Theunissen et al. (298), realizó un estudio con 383 pacientes en el que encontraron una tasa de explante global del 16% aproximadamente, con un riesgo en fumadoras de 3,49 veces respecto a las no fumadoras. En esta línea, el trabajo de Lee et al. (286) en 2022 encontró en una serie de 247 procedimientos un riesgo de complicación general 7,6 veces mayor en el grupo de fumadoras respecto a las no fumadoras. Por último, un reciente estudio publicado por Garoosi et al. (299) en diciembre de 2023 encontró una fuerte relación entre el consumo activo de tabaco, especialmente si iba acompañado de consumo de cannabis, y las complicaciones tras reconstrucción protésica, con mayor necesidad de reintervención y desbridamiento debido a infecciones profundas del sitio quirúrgico.

Sin embargo, no todos los estudios encuentran relación significativa en este aspecto. El trabajo de Riberio et al. (300), en 2021 analizó 101 reconstrucciones en 73 pacientes, de las cuales 14 de ellas eran fumadoras. Pese a que encontraron mayores tasas de pérdida de implante en las pacientes fumadoras, estas diferencias no fueron significativas (28,6% vs 14,9%; $p = 0,24$), aunque, además de ser una muestra relativamente pequeña, su método de separar entre fumadoras y no fumadoras no tiene en cuenta a las exfumadoras recientes, siendo el grupo de las no fumadoras un grupo bastante heterogéneo. En el metaanálisis de 2012 de Xue et al. (301), con un total de 2700 pacientes aproximadamente, no encontraron una relación estadísticamente significativa entre complicación mayor tras cirugía reconstructiva y uso de tabaco. El estudio mencionado anteriormente de Toyoda et al., si bien sí encontró un aumento de las infecciones profundas en los pacientes fumadores, no encontró relación con la pérdida de cualquier tipo de prótesis, aunque se estudió de manera general todas las prótesis y no se pormenorizó en las prótesis de mama (302). Otro estudio que no

encuentra relación fue el realizado en 2022 por Sogunro et al. (303) en la Universidad de Georgetown en Washington, donde específicamente analizaron los factores de mal pronóstico en las pacientes con tumores triple negativo intervenidas mediante mastectomía y reconstrucción en una cohorte de 131 pacientes durante 10 años.

Pese a que puedan existir ligeras discrepancias con alguno de los estudios consultados, la opinión médica actual respecto al hábito tabáquico y la reconstrucción mamaria es consistente con los resultados obtenidos en nuestro estudio: el hábito tabáquico activo en el momento de la reconstrucción o en los 6 meses previos supone un FR importante para el desarrollo de complicaciones de la herida quirúrgica y aumenta significativamente el riesgo de pérdida protésica. Implementar estrategias para disminuir el consumo de tabaco, promover su abandono y demostrar a las pacientes los riesgos que supone en relación con la reconstrucción podría ser beneficioso para conseguir mejores resultados en la técnica. Otra estrategia posible sería considerar diferir la misma en estas pacientes a un segundo tiempo. En el estudio de Dawson et al. (304) proponen, en paciente fumadoras, retrasar la colocación del expansor a una segunda cirugía 7 días después de la mastectomía y colocar estos expansores en bolsillos retropectorales, con el beneficio de disminuir la lesión aguda de la vascularización del colgajo y con el problema de tener que someter a la paciente a otra intervención y los riesgos que supone. Pensamos que una estrategia más adecuada en el caso de paciente fumadoras es ofrecer otro tipo de reconstrucciones tardías menos asociadas a complicaciones en pacientes con tabaquismo y aprovechar el tiempo entre la mastectomía y la reconstrucción para la deshabituación tabáquica e incluso la asociación de otros medios que maximicen la recuperación de la homeostasis de la cicatrización (nutrición, ejercicio físico, tratamientos locales de la piel, etc.), aunque quizá a costa de empeorar los resultados psicológicos a corto plazo. Dicha hipótesis debe ser estudiada en futuros trabajos. Los estudios realizados en pacientes fumadoras con reconstrucción autóloga también demuestran de forma

general un mayor aumento de las complicaciones, tanto en la región donante como en la propia reconstrucción (305,306), por lo que no podemos concluir que exista una técnica reconstructiva segura en pacientes fumadoras, y que siempre habrá que informar del mayor riesgo y promover el abandono del tabaco antes de plantearnos una reconstrucción.

Por su relación con el abandono del hábito tabáquico, creemos conveniente mencionar aquí algunos aspectos sobre la prehabilitación con relación al CM y su tratamiento (307)(308). Si bien la bibliografía es escasa, creemos de vital importancia conocer hacia donde se dirige el futuro de la atención médica, centrada en conseguir los mejores resultados con la menor morbilidad. Ya hemos abordado anteriormente la necesidad del abandono del hábito tabáquico para mejorar los resultados de la reconstrucción, por lo que ahora nos centraremos en el otro pilar fundamental de la prehabilitación: la actividad física (309).

Los beneficios de la activación física en el tratamiento de otros tipos de cáncer, como el colorrectal o prostático, y su relación con un menor número de complicaciones postquirúrgicas se han demostrado previamente en numerosos trabajos (310,311). Estos beneficios, sin embargo, no están tan claros en estudios sobre pacientes con CM y los trabajos que existen han ido enfocados principalmente a la CV y la mortalidad global, demostrando una mejor CV postoperatoria con menor mortalidad (312,313).

En nuestro estudio, por su carácter retrospectivo y la ausencia de cultura de integrar medidas de actividad física en la valoración perioperatoria, no era posible recoger y estudiar la influencia de la actividad física de las pacientes en los resultados de la reconstrucción. Se podría pensar que una aproximación a la actividad física podría ser el IMC, pero es sabido que esta aproximación no es válida en muchos casos (314).

Reconstrucción directa o en dos tiempos

Uno de los primeros temas a abordar a la hora de plantear una cirugía reconstructiva inmediata es el carácter temporal con el que se va a completar esta, que permite clasificarla en 2 grandes grupos: las reconstrucciones directas (*direct to implant reconstruction*) y la reconstrucción en dos tiempos (*two stage tissue expander/implant reconstruction*). La forma directa supone la colocación del implante protésico en el mismo acto quirúrgico en el que se realiza la mastectomía. Por otro lado, la reconstrucción en dos tiempos supone la colocación de un expansor de tejido en el primer tiempo (con la mastectomía) y, en un segundo tiempo, alcanzada la expansión de los tejidos torácicos y la curación completa de las heridas, una nueva intervención en la que se realiza el recambio de este por la prótesis definitiva (315,316). En ambos casos se pueden asociar a técnicas de simetrización en la mama contralateral, y específicamente en la reconstrucción en dos tiempos se puede realizar el reposicionamiento del implante, el refinamiento en las cicatrices, mejora de perfiles y/o volúmenes alcanzados, etc. En la revisión realizada por Bertozzi et al. (253) se persigue demostrar la seguridad del implante protésico directo frente a la reconstrucción en dos tiempos. En esta revisión se analizó, entre otros, el metaanálisis de Basta et al. (317). Tanto en este metaanálisis como en la revisión encontraron mayor riesgo de pérdida de implante en las pacientes con reconstrucción directa, así como mayor tasa de complicaciones. En esta línea argumental, otros autores confirman que la reconstrucción en dos tiempos presenta claras ventajas en lo referente a resultados estéticos y de seguridad, especialmente en las pacientes que van a recibir radiación posterior (259,318). Sin embargo, aunque la relación entre la reconstrucción y la RT será tratada más adelante en esta discusión, la radiación del expansor tampoco está carente de riesgo y las tasas de fracaso en los diferentes estudios pueden alcanzar cifras entre el 4% y el 40% (319,320).

Otro metaanálisis realizado por el grupo estadounidense de Berry et al. (321) en 2010 analizó 30 trabajos con más de 1800 reconstrucciones en un tiempo y 1000 reconstrucciones en dos tiempos. Encontraron que en las pacientes con reconstrucción en un tiempo había un riesgo ligeramente mayor de cualquier complicación con una Odds Ratio de 1,30, sin un aumento específico respecto a la tasa de pérdida del implante ni en la necesidad de reintervención.

En el estudio de Downs et al. (322) se estudia una serie de 79 pacientes con reconstrucción mediante implante de prótesis directa, encontrando unas tasas de pérdida de implante del 18%. Entre las principales causas que señala se encuentran las tasas de RT, del 76% en su serie, así como un 49% de QT asociada.

Más recientemente, el grupo de Becherer et al. (323) de la Universidad de Rotterdam publicó un metaanálisis comparando la reconstrucción directa frente a la reconstrucción en 2 tiempos. Este estudio incluye un total de 4512 pacientes, 2100 en el grupo de prótesis directa y 2412 en el grupo de reconstrucción con expansor. Encontraron que en el primer grupo (prótesis directa) se produjeron menos reintervenciones y, aunque no especifican la tasa de pérdida de implante, señalan que los porcentajes de reconstrucción exitosa son significativamente mayores en el primer grupo.

El estudio de Lee et al. (318), publicado en 2023, sin embargo, concluyen que, en pacientes sin indicación de RT, es posible realizar reconstrucción directa con los mismos riesgos que la reconstrucción en dos tiempos, con la ventaja de someter a la paciente a una sola cirugía: un resultado estético definitivo desde el momento de ésta y una disminución en el trauma quirúrgico de las pacientes (324–326). Estas ventajas psicológicas, sin embargo, se ven disminuidas con el tiempo tras la intervención, siendo muy similares a largo plazo entre las pacientes con reconstrucción directa y en dos tiempos (327).

Otros estudios, como el realizado por Ogita et al. en 2018 no encontraron diferencias en el fallo protésico según el tiempo en el que se realice este, si bien el estudio tiene sus limitaciones al tratarse de un solo centro e incluir 81 reconstrucciones, con una tasa de fallo protésico general del 12% (261).

En nuestro estudio, tampoco hemos encontrado diferencias respecto a la cirugía en uno o dos tiempos. Si bien es difícil comparar un estudio aislado y unicéntrico con un metaanálisis. Creemos que las diferencias encontradas pueden deberse a que tanto el metaanálisis de Basta como la revisión de Bertoszzi se publicaron antes de 2015 y nuestro estudio abarca desde 2011 hasta 2021. El uso de nuevos materiales y texturas en la prótesis, sobre todo en los últimos 6 años, con menor reacción inflamatoria y mayor compatibilidad, junto a la mejora en detalles de la técnica SSM y NSM, hoy en día más comprometida con el respeto a la vascularización de los colgajos dermograsos restantes, podría explicar estas diferencias.

Lugar de colocación del implante y pérdida de implante

El auge en los últimos años de la reconstrucción prepectoral (328) hace que otro objetivo de nuestro estudio haya sido averiguar si la localización definitiva del implante protésico, diferenciada en implante prepectoral o retropectoral según su relación con el músculo pectoral mayor, presenta implicaciones en los resultados. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en este aspecto, si bien nuestra tasa de reconstrucción prepectoral es del 21%. En nuestras manos, creemos que es una técnica segura que ofrecer a las pacientes. En este mismo sentido, el reciente estudio publicado por Acea et al. (254) se mide específicamente la seguridad de la reconstrucción en un tiempo con prótesis prepectores, encontrando una tasa de complicaciones del 8% y una pérdida de implante del 2,4% en un total de 159 reconstrucciones. Relacionan estas bajas tasas con el uso de nuevas prótesis texturizadas con cubiertas de poliuretano, la administración de antibióticos profilácticos en las primeras 24 horas de la intervención y el uso discrecional de drenajes aspirativo mientras estos son productivos. Si bien definen que el 39% de sus pacientes recibieron RT y el 30% QT postoperatoria, no realizan la comparación de la posibilidad de pérdidas de implante respecto a las pacientes que no han recibido este tratamiento.

En un reciente estudio de 2024 (329) se incluyeron un total de 634 reconstrucciones con 197 técnicas prepectores y 437 retropectores, con una tasa global de explante del 20%, con pérdida del 22% en el grupo prepectoral y del 2% en el grupo retropectoral respecto a la pérdida del expansor y del 23% y 4,6 % respectivamente para la pérdida del implante definitivo. Concluyen que la evidencia sugiere que los implantes prepectores, aunque seguros en las pacientes apropiadas, suponen una técnica demandante y precisan un seguimiento cuidadoso para garantizar el éxito (330).

Por otro lado, el metaanálisis de Liu et al. (331) en 2022 que analizó 13 estudios con 1724 pacientes halla menor tasa de complicaciones globales, incluida la infección del sitio quirúrgico y la pérdida del implante, en el grupo de paciente con reconstrucción prepectoral frente a la retropectoral, concluyendo que la reconstrucción prepectoral es más segura que la retropectoral. Entre otros factores atribuyen este hecho a la presencia de nuevos materiales en las prótesis, el uso de mallas acelulares y las técnicas más ahorrativas en las mastectomías, con conservación de piel y pezón (330).

Respecto las mastectomías “ahorrativas” (*sparing*), en líneas generales, la principal ventaja que aportan es el recubrimiento de la mama reconstruida, sea esta con tejido autólogo o con prótesis, por la piel integra de la mama la paciente (332). La SSM, desde la técnica propuesta por Toth et al. (333) hasta la actualidad ha sufrido pocas modificaciones, pero es necesario tener un conocimiento detallado y familiaridad suficiente con esta técnica para maximizar el aporte sanguíneo de la piel. A nivel quirúrgico, es una técnica más exigente que la mastectomía simple, debido a la necesidad de mantener la piel y el tejido celular subcutáneo integro. Las principales complicaciones de esta técnica surgen del adelgazamiento excesivo de la piel o la pérdida de su vascularización, que pueden conducir a una epidermólisis y posteriormente a una úlcera. Esto es especialmente relevante en la cirugía reconstructiva con implantes, más concretamente en la reconstrucción prepectoral. Entre otros refinamientos técnicos, se ha propuesto la estimación preoperatoria del espesor esperable de los colgajos residuales tras la intervención (*pinch test*, evaluación mamográfica, etc.) para seleccionar a las pacientes más adecuadas (334,335).

Otro de los aspectos que se debe tener en cuenta en este tipo de mastectomías es la posibilidad de aumentar el riesgo de recaída locorregional de la enfermedad al aumentar el tejido mamario residual en el esfuerzo por preservar el tejido celular subcutáneo y una suficiente vascularización e inervación de la piel conservada. En el artículo de Acea et al. (336) con una cohorte de 270 mujeres tratadas mediante SSM y

reconstrucción inmediata, se objetivaron un 6,6% de recaídas, la mayoría en la propia mama y alrededor de un 15% en ganglios axilares. Pese a ello, ninguna paciente precisó de la retirada del implante por esta causa y no existió una disminución de la supervivencia de forma global, aunque la mortalidad fue mayor en las pacientes con recidiva. Por otro lado, la NSM presenta otro reto añadido a la preservación de una piel vascularizada y a posibles restos de mama en el tejido subcutáneo. Este reto es la posible extensión intracanalicular de los tumores por los conductos galactóforos hasta el pezón (336). Este problema ha sido la principal fuente de debate y reticencia con esta técnica. Sin embargo, estudios recientes como el Cho et al. (337), tras analizar más de 600 pacientes (151 con NSM y 450 con SSM o mastectomía simple) no encontraron un aumento de recidivas ni un empeoramiento en los resultados oncológicos. Se han propuesto diversos detalles técnicos (incisiones más adecuadas, técnicas en dos tiempos, exéresis selectivas, etc.) que permiten un adecuado *core-out* del tejido mamario retroareolar, respetando la vascularización (periférica) del mismo y su viabilidad sin comprometer la seguridad oncológica (96).

Otro aspecto para tener en cuenta, especialmente en las reconstrucciones prepectores, es la reciente incorporación de apósitos de presión negativa para la prevención de complicaciones en heridas quirúrgicas cerradas en cirugías complejas, (que incluiría conceptualmente el tipo de cirugía que aquí evaluamos) que se ha relacionado con una menor tasa de complicaciones locales, incluyendo las dehiscencias y las infecciones, y con ello de pérdida del implante (292). Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, en nuestro estudio la dehiscencia de la herida, generalmente por necrosis de sus márgenes o de áreas más amplias del tejido dermograso preservado, con la subsiguiente exposición protésica y la eventual infección, son las responsables de la mayoría de las pérdidas de implante. El uso de estas terapias puede ser beneficioso como una medida más que ayude a disminuir las complicaciones, según se ha comprobado en estudios como el de Ryu et al. (338) en

2022 que encontró una disminución global de complicaciones generales con el uso del sistema de TPN PICO™, con un 18% de complicaciones en el grupo que se usaba TPN frente a un 52% en el grupo que no se usaba, y una disminución de las reintervenciones del 16% sin TPN al 2,7% en el grupo de TPN. Este estudio fue ampliamente referenciado y posteriormente reproducido por otros como el de Sibilio et al. (339) donde encontraron resultados similares con un sistema de TPN de diferente marca comercial (Prevena™ Peel&Place™). Otro estudio interesante en este punto es el de Vidya et al. (340) donde se obtienen resultados similares usando el mismo sistema de TPN (Prevena™ Peel&Place™). En este, analizaron una cohorte de 267 pacientes, intervenidas de cirugía oncoplástica o reconstrucción con prótesis de mama, con al menos un FR de mal pronóstico para el cierre de la herida quirúrgica (obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, RT, QT neoadyuvante o uso de corticoides) donde se usó de manera profiláctica un sistema TPN (PICO™). Encontraron tasas de infección de la herida, seroma y pérdida de implante inferiores a los registros nacionales previos, sin un aumento de los costes médicos debido a la disminución del número de complicaciones y reingresos. Sin embargo, como ellos mismos mencionan, es necesario la realización de más estudios aleatorizados para tener una aproximación más exacta del beneficio de las pacientes y del impacto económico. En nuestro centro se han comenzado a usar este tipo apósitos para pacientes con necrosis cutáneas tanto en cirugía de reconstrucción protésica, con o sin exposición de prótesis, como en cirugía conservadora de la mama, en ausencia de signos de infección. Aunque aún no hemos realizado un estudio específico en este aspecto sí que hemos observado una mejoría de la cicatrización, con cierres completos de la herida y con revascularización de tejidos con signos de isquemia, tanto en cirugía de reconstrucción con implantes como en cirugía conservadora de la mama (**Figura 28**). Será necesario hacer un seguimiento más estrecho de estos resultados para poder llegar a una conclusión.



Figura 28. Ejemplo de pacientes tratadas con terapias de presión negativa tras necrosis cutánea en nuestro centro. **Paciente 1:** necrosis del complejo areola pezón y dehiscencia de la herida tras mastectomía con reconstrucción protésica tratada con terapia de presión negativa durante 4 meses. **Paciente 2:** dehiscencia de la herida tras cirugía conservadora tratada con terapia de presión negativa durante 2 semanas.

Uso de matriz acelular y pérdida de implante

En lo referente a la seguridad del uso de matrices o mallas acelulares durante la reconstrucción, en nuestra serie no hemos encontrado diferencias en su uso en lo referente a la pérdida del implante. Estos resultados señalan la seguridad del uso de mallas acelulares, pero no puede inferirse de esto la eficacia de estas para prevenir la pérdida protésica (es decir, tampoco se ha encontrado un efecto “beneficioso” respecto a la seguridad del implante que justifique su uso y su alto coste, aunque esta evaluación necesitaría complementarse con la medida de detalles más precisos respecto a diferencias en simetría, perfil mamario, proyección, etc.). Dado que uno de los principales usos de estas matrices (además de permitir una adecuada colocación retropectoral, minimizando la posibilidad de desplazamiento y ajustando adecuadamente su posicionamiento por el “efecto hamaca”) es evitar las complicaciones mayores (341), no podemos recomendar su uso de forma protocolizada con este único fin. Sin embargo, no hemos encontrado relación del uso de mallas con ninguna de las complicaciones estudiadas, lo cual parece indicar que su uso es seguro.

Trabajos anteriores al nuestro como el de Swisher et al. en 2022 (342) defienden que las mallas acelulares proporcionan soporte posicional, estructural y protector entre el implante y la piel. Otras teóricas ventajas incluyen una mejor definición del pliegue inframamario y la expansión del polo inferior, menor tiempo operatorio, mejor apariencia estética y una reducción del dolor posoperatorio debido a la necesidad de movilizar menos músculo y menos tensión sobre la piel de la mastectomía, si bien no hacen referencia de forma explícita a la disminución de la tasa de reintervención ni la necesidad de explante protésico. Otros trabajos muestran los mismos resultados en lo referente a la seguridad de este tipo de mallas (343–345)

Los trabajos de Alderman et al. (346) y Ahmed et al. (347) sí que inciden específicamente en la disminución de las tasas de extrusión protésica y contractura

capsular en las pacientes en las que se usaron este tipo de mallas, tanto para reconstrucción inmediata como para expansión de tejido. Sin embargo, todos estos estudios deben ser evaluados con cautela al poder existir conflictos de interés con las empresas dedicadas a la creación de estos productos (348).

Otros estudios han demostrado todo lo contrario. El trabajo de 2013 de Weichman (349) encontró en una cohorte de 628 pacientes con un 70% de uso de malla acelular una mayor tasa global de complicación, mayor riesgo de infección y mayor riesgo de pérdida de implante en estas pacientes. Más recientemente estos resultados fueron confirmados también en el metaanálisis realizado por Hu et al. (350), donde tras analizar 32 estudios con 7475 pacientes concluyeron que el uso de mallas acelulares multiplicaba por dos el riesgo de cualquier complicación tras la cirugía reconstructiva. En esta línea, el estudio publicado por Zhu et al. (351) a principios de 2024 encontró un aumento de las complicaciones 4 veces superior en el grupo que se usó malla acelular. En esta línea de trabajo, el grupo de Dikmans et al. (352) analizó las diferencias del uso de matrices acelulares en reconstrucción directa o en dos tiempos. Encontraron que el grupo de la reconstrucción directa con matriz acelular presentaba tasas más elevadas de complicación quirúrgica de cualquier tipo, de reintervenciones y una tasa hasta 8 veces mayor de pérdida del implante definitivo, recomendando no usar matrices acelulares en la reconstrucción directa y planteando su utilidad en la reconstrucción en dos etapas. Sin embargo, este último estudio fue objeto de discusión, atribuyéndose los resultados a la baja experiencia de los cirujanos que lo llevaron a cabo y al alto número de fallo de prótesis que encontraron frente a la estadística nacional en Reino Unido (24% vs 5%) (353).

Por otro lado, un reciente metaanálisis de principios de 2024 realizado por Trina et al. (354), recogió 9 ensayos clínicos aleatorizados con más de 3000 pacientes y analizó las diferentes tasas de complicaciones entre el uso o no de malla acelular. Estudiaron específicamente el seroma, el hematoma, la infección, las reintervenciones no

planificadas, la pérdida de implante, la contractura capsular y la CV percibida por las pacientes, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de estos campos entre los dos grupos. Específicamente la pérdida de implante presentó una Odds Ratio 1,91 (IC 95% 0,61–5,97; $p = 0,27$) sin alcanzar la significación estadística, si bien los autores señalan que los diferentes umbrales para la retirada del implante podrían interferir en este resultado. El metaanálisis de Nolan et al. (355) de 2023, muestra resultados similares, sin diferencias significativas en las tasas de complicaciones, incluida la contractura capsular y la retirada protésica entre el grupo con matriz acelular y el que no llevaba.

Por último, respecto al resto de complicaciones, no hemos encontrado relación entre el uso de mallas y el resto de las complicaciones estudiadas, independientemente de la gravedad de estas. En lo referente al seroma, que es considerada la complicación más frecuente relacionada con el uso de estas mallas (356), nuestra serie no ha encontrado una relación significativa. Pensamos que esto puede deber a dos causas, que será necesario estudiar más adelante en otro trabajo: la primera es el uso prolongado de drenaje en estas pacientes, aunque no queda registrado suficientemente el tiempo que permanece este. El otro fenómeno que nos puede llevar a error va relacionado con el registro de los seromas, que, debido a su escasa cuantía y su aparente inocuidad, pueden y no quedar correctamente registrado en la historia clínica electrónica.

Radioterapia postoperatoria y pérdida de implante

Aunque su indicación absoluta se restringe a tumores mayores de 5 cm y a pacientes con más de 4 ganglios afectados en la linfadenectomía o afectación de la piel o músculo (357), el uso de la RTPM ha ido en aumento, sobre todo en pacientes que presentan de 1 a 3 ganglios metastásicos, con tumores menores de 5 cm con márgenes insuficientes o como tratamiento complementario para la axila en ausencia de linfadenectomía (358).

La RTPM es uno de los temas más discutidos a la hora de hablar de reconstrucción mamaria (359–362). Son muchos los estudios que muestran una relación significativa entre el uso de la RT y los peores resultados estéticos, así como una mayor tasa de pérdida de implante (363–366). Es por ello por lo que algunos autores recomiendan esperar entre 3 meses y un año del fin de la RT para considerar la reconstrucción definitiva, realizando esta, por tanto, con carácter diferido, cuando se conoce anticipadamente a la cirugía la indicación de RTPM (367,368). Los mecanismos por los cuales la RT afecta a la calidad de los tejidos tienen que ver tanto con la desnaturalización de las proteínas como por la destrucción de la vascularización que disminuye el aporte sanguíneo y favorece la necrosis tisular (357,369).

En el metaanálisis de Ricci et al. (361), el uso de la RTPM muestra una tasa de pérdida protésica del 17,6% y una contractura capsular clínicamente significativa (Baker mayor o igual a III). Además, encuentra diferencias en este respecto entre los grupos de prótesis directa frente a la reconstrucción con expansor, presentando este último menores tasas de contractura capsular, pero mayores de pérdida del implante.

Resultados similares se obtienen en el metaanálisis realizado por Awadeen et al. (370) en 2023 sobre el uso de la RT y los implantes prepectores. Este estudio incluye un total de 6 publicaciones con 1234 pacientes en total de las cuales 391 recibieron RT

y 843 no la recibieron. Encontraron un riesgo 3 veces mayor de pérdida de implante en el grupo radiado, además de más riesgo de infección y seroma.

En un reciente estudio publicado en 2023 por el grupo de Lee et al. (324) propone el uso de técnicas de RT específicas, como la denominada radioterapia de intensidad modulada (RTIM), frente al uso de la RT convencional, con el fin disminuir las complicaciones. En su trabajo analizaron entre 2000 y 2017 a un total de 202 pacientes, 139 con RTIM y 67 con RT convencional, con un seguimiento medio de 45 meses. Encontraron que el grupo de la RT convencional presentaba una tasa de fallo de 17% frente al 3% de RTIM, y cuatro veces más complicaciones mayores, sin encontrar beneficios en términos de supervivencia ni supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, recomendamos tratar con cautela estos resultados, ya que se trata de un único análisis y debe ser confirmado en estudios posteriores.

En lo referente a la reconstrucción en dos tiempos con el uso de expansores Lam et al. (371) encontraron en 2013 que la aplicación de RT durante el periodo de expansión podría presentar tasas de complicaciones mucho mayores si se comparaban con la irradiación de los implantes definitivos (32% frente al 16%).

El metaanálisis realizado en 2022 por Du et al. (372) analizó un total de 22 estudios que incluyen un total de 6964 pacientes, en las que se compararon tanto la RT en la reconstrucción directa como en la reconstrucción en dos tiempos. Este estudio concluye que las pacientes que han recibido RT presentan un mayor riesgo de cualquier complicación a nivel local frente a aquellas que no la han recibido, sin importar el tiempo de la reconstrucción.

En 2019, el grupo estadounidense de Oliver et al. (373) realizó un metaanálisis sobre la RTPM y en la reconstrucción en 2 etapas. Incluyeron un total de 11 estudios con 1565 pacientes, de las cuales 1145 pacientes recibieron la RT en el expansor y 420

en el implante definitivo. No encontraron diferencias ni en las complicaciones ni en la tasa de pérdida de implante entre los dos grupos (13% vs 11,5%)

En el ámbito nacional, el metaanálisis realizado en la Clínica Universitaria de Navarra en 2021 por Zugasti et al. (374) analizó 14 artículos con casi 12000 pacientes, con una tasa del 20% de RTPM con reconstrucción protésica que se asoció a mayores tasas de complicación mayor, incluida la reintervención y la pérdida del implante.

En nuestro estudio hemos encontrado que el 22% de nuestros casos han recibido RT en el área de la reconstrucción. Estas tasas se encuentran en la parte inferior del intervalo de RTPM y reconstrucción encontrada en los trabajos consultados que oscilan entre el 20% y el 75% (322,375,376), lo que sugiere una selección de técnicas reconstructivas en estadios precoces, en los que se anticipa que la RT no va a ser indicada. Hemos encontrado una fuerte relación entre la RT y la pérdida del implante, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, llegando los casos irradiados a tener 7 veces más riesgo de pérdida de implante. Estos resultados van en la línea de lo expuesto en párrafos anteriores y debemos encontrar estrategias de selección de pacientes para ofrecer a las pacientes que van a requerir de RT otras opciones de reconstrucción y, de forma complementaria, quizá otras técnicas de administración de RT a las pacientes que escogen una reconstrucción de mama.

Quimioterapia adyuvante y pérdida de implante

Otro de los aspectos fundamentales para el tratamiento del CM es la QT, sea esta adyuvante o neoadyuvante (377). La relación entre la QT y las diferentes técnicas reconstructivas ha sido estudiada en múltiples trabajos como el metaanálisis de Seth et al. (378) en 2023 donde se recogieron un total de 18 estudios hasta marzo de 2022 con más de 49000 pacientes. En este se analizó el uso de QT adyuvante tras reconstrucción. Si bien no encontraron diferencias significativas en cuanto a complicación mayor, sí que encontraron mayores tasas de dehiscencia de la herida, específicamente en las pacientes tratadas con neoadyuvancia, aunque estas presentaron menor tasa de infección que el grupo control. Concluyen que, si bien pueden existir diferencias sutiles en cuanto a las complicaciones menores, estas no son suficientes para desestimar el tratamiento quimioterápico. Otro trabajo publicado por la Universidad de Michigan en 2021 (379) con 1800 pacientes no encontró tampoco relación significativa entre la QT, fuera esta neoadyuvante o adyuvante, y las complicaciones tras la reconstrucción.

Es interesante en este punto el estudio de Dolen et al. (380) que intenta encontrar relación entre la edad mayor de 60 años y las complicaciones como el fallo protésico. En este se estudian 309 pacientes encontrado una tasa de reoperación del 23% con una pérdida definitiva del implante del 7%. Encuentran que la QT adyuvante es un FR independiente para la pérdida del implante protésico, lo cual relacionan con pérdida de calidad de los tejidos, potenciado en las pacientes de más edad.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación directa entre QT y pérdida de implante, con 2,5 veces más riesgo de pérdida de implante en el grupo con QT adyuvante tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Esta asociación creemos que se relaciona con el efecto citotóxico de la QT hacia los tejidos en cicatrización. Las antraciclinas y taxanos usados para combatir el CM tienen su mayor efecto en aquellas células en proliferación. En este aspecto pueden afectar tanto a

células estromales encargadas de la formación de la cicatriz, como a las células del sistema inmunitario. Estas consecuencias directas, pueden no ser causa suficiente para una mala evolución, pero, junto a otros factores como la RT, pueden favorecer la ya conocida secuencia: dehiscencias de la herida → infección profunda → pérdida de implante (381). Estos hallazgos coinciden con otros trabajos, como en el metaanálisis de Varghese et al. (382), donde tras analizar 17 estudios con 3249 paciente encontraron un riesgo relativo de 1,54 para pérdida de implante en las pacientes que habían recibido tratamiento QT, si bien esta eventualidad no se asoció con un retraso significativo en la administración de tratamiento oncológico, aspecto que no ha abordado en nuestro estudio.

Creación de herramienta predictiva de pérdida de implante

Las herramientas predictivas o *scores* predictivos suponen una ayuda para el proceso de toma de decisiones informadas entre el paciente y el médico. Con los datos obtenidos del Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica de los Estados Unidos se propuso y validó una calculadora de riesgo de cualquier complicación para distintas intervenciones de la mama, el “*Breast Cancer Surgery Risk Calculator*” (383). Esta herramienta es muy completa y nos puede dar una visión global de las complicaciones generales de la paciente, siendo necesario rellenar más de 20 campos para obtener los resultados.

El Colegio Americano de Cirujanos (ACS), a través de su programa nacional de mejora de la calidad en la asistencia quirúrgica, propuso, a finales del siglo XX, una herramienta de predicción de complicaciones generales en cirugía. Esta calculadora está disponible on-line en la página oficial de ACS desde 2007. Consta de más de 20 campos, como la edad, las comorbilidades o el tipo de cirugía a la que se va a someter al paciente y aporta información sobre múltiples complicaciones, como el riesgo de infección, tromboembolismo o de readmisión, en los 30 días posteriores a la cirugía. Si bien esta calculadora es una gran aproximación para muchos tipos de cirugías y está ampliamente aceptada, estudios como el de O’Neill et al. (384) encontraron que infraestima las complicaciones en la cirugía de reconstrucción protésica de mama. Específicamente encontraron que la calculadora del ACS mostraba una tasa de complicación del 5,2%, mientras que ellos encontraron un 16% de complicaciones en su serie con 278 pacientes. Otro estudio con resultados similares, en lo referente a la limitación de esta calculadora, al realizado por Luce et al. (385) en 2016. En este tras analizar 346 pacientes sometidas a reconstrucción con implantes encontraron una diferencia entre las complicaciones esperadas, calculadas con la calculadora del ACS, y las complicaciones reales, con un 65% de implantes que fueron retirados más allá de los 30 días. En este estudio defienden que el principal problema en este respecto es

precisamente el tiempo entre el que ocurre la complicación y el tiempo para el que está validada la calculadora de riesgos. En su caso más del 60% de las complicaciones ocurrieron más allá de los 30 días postquirúrgica, límite para el uso de la calculadora propuesta por la ACS. Otros estudios como el de Angarita et al. (386), sí que encontraron una buena relación entre las complicaciones calculadas por este método y las observadas, pero los resultados fueron medidos a los 30 días. En nuestro caso es importante esta limitación temporal, ya que nuestra serie incluye como mínimo un año de seguimiento de las pacientes, siendo nuestra mediana de días en los que ocurre el implante protésico más de 60 días postoperatorios. Es por ello por lo que entendemos que existe la oportunidad de hallar una aproximación más firme para poder predecir, durante al menos un año, el riesgo de las pacientes a sufrir una complicación mayor que termine en explante protésico. Pensamos que una de las fortalezas de nuestra herramienta es precisamente que se ha elaborado con pacientes que han tenido más de un año de seguimiento lo que incluye la secuencia necrosis-dehiscencia-exposición/infección y la morbilidad inducida por la RT.

Existen otros modelos predictivos respecto a las complicaciones de en la cirugía de mama. El trabajo de Niquel et al. (387) concluye con una herramienta de predicción de complicaciones graves para mastectomía con y sin reconstrucción. Para ello se basan en una cohorte de 1410 paciente durante un periodo seguimiento de 5 años. Encuentran como principales FR de complicación de la herida quirúrgica la reconstrucción inmediata, la mastectomía bilateral, la depresión y el tabaquismo. Otro modelo que ha surgido de la necesidad de buscar una mejor herramienta predictiva en las reconstrucciones protésica es el *Breast Reconstruction Risk Assessment* (BRA). Este fue propuesto por Khavanin et al. (388) en 2014 e incluía: IMC, edad, ASA, alteraciones de la coagulación y cirugía cardíaca, como factores independientes para el desarrollo de infección en las cirugías de reconstrucción de mama. Cabe destacar que en este caso existe una versión extendida, que recoge hasta las complicaciones en el

primer año de la cirugía, que ha sido validado y usado en trabajos independientes (389). Estudios posteriores como el de Martin et al. (390) encontraron una infraestimación también en este modelo, un 13% esperado frente a un 31% encontrados. Esta diferencia la relacionan con la falta de precisión del BRA, especialmente en los 30 primeros días postoperatorios, para algunas complicaciones comunes en la reconstrucción mamaria, como la necrosis cutánea. Sin embargo, otros estudios como el propuesto por el propio equipo de Khavanin (391) en 2017 encontraron que, si bien existen algunas deficiencias, sí que tenían una buena capacidad de discriminación para la aparición de seroma y de pérdida del implante.

Con una hipótesis similar a la nuestra, otros grupos han intentado encontrar un modelo que se ajuste más a lo observado en los distintos estudios sobre reconstrucción protésica. En 2022 el grupo de Oleck et al. (392) publicó una revisión sistemática que incluía hasta 28 trabajos donde se usaban diferentes calculadoras, tanto de riesgo quirúrgico específico como de riesgo de complicación general (como la escala de Caprini) para valorar el riesgo de complicación de la herida tras la cirugía reconstructiva. La conclusión fue que las diferentes calculadoras de riesgo muestran resultados muy dispares, y que resulta necesario individualizar cada caso, no existiendo un único modelo aceptado actualmente.

En nuestro estudio nos hemos centrado específicamente en un tipo de reconstrucción, la reconstrucción inmediata con implante, al ser la más utilizada en nuestro centro, con el objetivo de analizar nuestros resultados en un entorno real y poder reflexionar sobre los resultados de este estudio con el objetivo de mejorar la práctica diaria (393). Para construir la calculadora de riesgo, una vez analizadas las variables de nuestra muestra hemos incluido aquellas que tanto clínica como estadísticamente podrían tener relevancia para la creación de este instrumento de predicción de complicaciones. Hemos incluido la edad como valor absoluto, si bien su repercusión es pequeña, el hábito tabáquico, la RT y la QT postoperatoria como valores independientes.

De estos son el tabaco y la RT la que más peso estadístico aportan. Con ellos hemos realizado una regresión lineal, que, si bien muestra un índice de correlación bajo, puede ser el primer paso para conseguir una mejor selección de las pacientes respecto a los distintos procedimientos reconstructivos. Tras esta regresión se ha creado una curva ROC para realizar la validación interna de nuestra herramienta de cálculo de riesgo encontrando un área bajo a la curva aceptable, en el punto de corte de una puntuación de 0,185, con una sensibilidad superior al 75% y una especificidad del 85%. Con estos resultados, nuestro modelo permite identificar qué pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir una complicación mayor e intentar ofrecer otras alternativas o implementar estrategias en el proceso de reconstrucción tras mastectomía que minimicen las complicaciones.

A modo de ejemplo, siguiendo la fórmula que expusimos anteriormente, podríamos mostrar las puntuaciones de distintas pacientes incluidas en nuestro estudio (**Tabla 27**). Esta simulación es meramente teórica y pretende forzar los límites de la fórmula (hemos excluido de la simulación las pacientes menores de 18 años, al ser uno de los criterios de exclusión del estudio).

Paciente	Edad	Tabaquismo	Radioterapia	Quimioterapia	Puntuación
Paciente 0	26	Sí	Sí	Sí	0,39
Paciente 1	54	Sí	Sí	No	0,62
Paciente 2	48	No	Sí	Sí	0,34
Paciente 3	62	Sí	No	No	0,3
Paciente 4	54	No	Sí	No	0,19
Paciente 5	47	No	No	No	0,02
Paciente 6	32	No	No	Sí	0,02
Paciente 7	75	No	No	No	0,15
Paciente 8	62	No	No	Sí	0,18

Tabla 26. Simulación del uso de la herramienta predictiva de Pérdida de Implante propuesto en este trabajo

En los supuestos que se han calculado en la **Tabla 27**, vemos una supuesta paciente 0, que con 26 años (la menor edad de nuestra serie) cumpliendo las tres restantes condiciones que proponemos en el estudio, ya presenta un riesgo elevado de pérdida de implante, específicamente una probabilidad de 39%. También vemos que las pacientes 1, 2, 3 y 4 presentan al menos una de las dos características con más peso en el análisis multivariante, el tabaquismo y la RT. Paralelamente, vemos que en paciente de edad avanzada (Paciente 7) o en pacientes alrededor de 60 años que van a recibir QT (Pacientes 6 y 8), la puntuación es menor al punto de corte establecido lo que supondría una “buena indicación” o “cirugía más segura” en estas pacientes. Estos datos nos pueden permitir en el futuro a ser más selectivos a la hora de la indicación de reconstrucción y tener una conversación mejor informada en el proceso de toma de decisiones compartida con las pacientes afectas. Podemos incluso trasponerlos en forma de un algoritmo para la ayuda a la toma de decisiones para la reconstrucción. Este diagrama lo podemos resumir en 3 preguntas: ¿fuma o tiene alto riesgo de RT posterior?, ¿Existe un riesgo alto de QT? y por último ¿Qué edad tiene mi paciente? Este diagrama de flujo toma de decisiones se puede ver en dos anexos separados, para pacientes fumadoras y no fumadoras (**Anexo III** y **Anexo IV**, respectivamente)

Calidad de vida tras mastectomía y reconstrucción con y sin pérdida de implante

El impacto que el diagnóstico y el tratamiento del CM tienen sobre la CV percibida por las pacientes es un tema que ha tomado gran relevancia en los últimos años (394). La reconstrucción ha demostrado tener un efecto beneficioso a este respecto (395–397) disminuyendo las tasas de ansiedad, fatiga e incluso el dolor (398). Sin embargo, el proceso de reconstrucción, independientemente de la técnica utilizada, es puede afectar negativamente a la vida de las pacientes, siendo a largo plazo potencialmente peor percibido que el resto de tratamiento oncológico (399,400). Por ello, dado que el objetivo principal de la reconstrucción es mejorar la CV de las pacientes, es esencial medir ésta tras la intervención (379,401). Son muchos los estudios que han intentado medir el impacto en la CV tras la cirugía con distintas estrategias. Entre ellas, la herramienta más extendida en los últimos años es el cuestionario BREAST-Q, tanto por su facilidad de manejo como su estandarización y validación en diferentes estudios (244,402). Las tasas de respuesta a los cuestionarios como el BREAST-Q se encuentran entre el 30% y el 70% en la mayoría de las publicaciones (286,403).

Diversos factores pueden afectar a la CV percibida independientemente del proceso de la reconstrucción. El estudio de Cereijo-Garea et al. (404) trata este tema específicamente encontrando en una serie de 101 pacientes peores resultados en CV, independiente de los resultados “técnicos” de la reconstrucción, en pacientes fumadoras con alta dependencia a la nicotina. Encontraron peores resultados en bienestar físico en las pacientes sometidas a mastectomía ahorradora de piel y en las pacientes que desarrollaron linfedema.

En cuanto a la CV tras la mastectomía con y sin reconstrucción, el estudio de Seth et al. (244) demostró que las puntuaciones promedio de BREAST-Q para el dominio “satisfacción con los senos” oscilaron entre 39,5 y 75,8 antes de la operación y aumentaron a 51,1–82, después de la operación en las pacientes en las que se realizó

reconstrucción, mientras la satisfacción entre las pacientes que se sometieron a una mastectomía sin reconstrucción fue menor, manifestando las mujeres que estaban descontentas con sus senos y la cicatriz quirúrgica a pesar de que el cáncer se había tratado con éxito.

No son muchos los estudios que comparen la calidad de vida tras el fallo de la reconstrucción primaria, centrándose la mayoría en los resultados con las distintas técnicas quirúrgicas. Un reciente estudio publicado por la Universidad de Texas (405) comparó en más de 600 mujeres los resultados de la mastectomía con la reconstrucción y la cirugía conservadora con QT, concluyendo que ambas técnicas presentan similares resultados en la satisfacción con la huella mamaria y el bienestar físico, pero que la cirugía conservadora presentaba tasas más altas de bienestar psicosocial y físico. Para este estudio mandaron las encuestas por correo ordinario a todas las pacientes intervenidas entre 2006 y 2008, si bien no especifican la ratio de respuesta que tienen con este método.

Otro estudio publicado en 2020 en relación con la CV fue la revisión sistemática de Zehra et al. (406) en el que compararon tres grupos de pacientes: sometidas a mastectomía sin reconstrucción, a mastectomía con reconstrucción y cirugía conservadora. Seleccionaron un total de 16 estudios con más de 3000 pacientes y dividieron los resultados según “salud física”, “salud social”, “salud emocional”, “salud global” (no incluido en el BREAST-Q), “imagen corporal” y “bienestar sexual”. Destacan en primer lugar la gran heterogeneidad entre los diferentes estudios lo cual los llevó a encontrar resultados contradictorios ya que, por ejemplo, hasta los estudios publicados en 2016 se utilizaba el Cuestionario Europeo para investigación y tratamiento del cáncer (407) en lugar del BREAST-Q (408).

A finales de 2021 se ha publicado una revisión con más de 3000 procedimientos con el objetivo de evaluar, entre otros parámetros, las diferencias en la CV dependiendo

de la localización del implante (pre o retromuscular), concluyendo que los resultados a largo plazo son similares entre ambas técnicas (244).

Otro de los aspectos que permite medir el BREAST-Q es la relación de la paciente con el equipo que ha participado en su proceso de diagnóstico, tratamiento y reconstrucción (409). En nuestro estudio hemos encontrado una muy buena respuesta en este aspecto, con puntuaciones superiores a 90 en todos los aspectos. Creemos que estos resultados se relacionan con el diseño de atención que se ha establecido en la Unidad para las pacientes desde que se produce el diagnóstico hasta todas las etapas del tratamiento. En este proceso pensamos que tiene una importancia esencial la enfermera gestora de casos que coordina los diversos momentos de atención, la información, las curas y cuidados, los recursos del centro y de la comunidad (asociaciones, apoyo social, etc.) y vehiculiza los problemas y las necesidades de las pacientes a través de una accesibilidad a la UPM sin trabas burocráticas.

Por último, nos gustaría mencionar la reconstrucción autóloga en referencia a la CV. Algunos estudios sostienen que las técnicas de reconstrucción mamaria autólogas son superiores a la reconstrucción basada en implantes en términos de satisfacción del paciente con la mama, resultado de la reconstrucción, satisfacción sexual, formas del pezón y cirujanos plásticos según el cuestionario BREAST-Q (410). Sin embargo, la reconstrucción autóloga presenta una logística más compleja y una nada desdeñable tasa de complicaciones específicas como las propias del sitio donante (411). Seguramente la técnica más adecuada está aún pendiente de diseñar y debe ser personalizada para los distintos factores que concurren (incluyendo las necesidades y expectativas) en cada paciente (156).

Por lo que sabemos, este es el primer trabajo que estudia específicamente la CV tras una pérdida de implante primario a largo plazo. Si bien nuestro número de pacientes es limitado a este respecto (92 pacientes contestaron la encuesta, de ellas 18 sufrieron una pérdida del implante y de ellas 8 tuvieron un fallo completo de la reconstrucción),

se ha podido inferir que una pérdida del implante primario no parece relacionada con una significativa menor CV. Si analizamos las esferas de calidad de vida de forma independiente, tampoco hemos encontrado significación estadística, aunque la mediana de bienestar físico de las pacientes con pérdida de implante es más de un punto y medio menor que las pacientes que no han presentado esta complicación. En el resto de los campos la diferencia es cercana al medio punto, aunque no podemos llegar a una conclusión clara al no conseguir una significación estadística. Esto parece ir en contra de los resultados obtenidos en otros trabajos como el de Ménez et al. (412) en 2018 que tras analizar a 98 pacientes durante 5 años encontraron como causas de empeoramiento de la calidad de vida tras la intervención el fracaso de la intervención de reconstrucción o el cambio en el tipo de esta. Otro estudio en este sentido es el de Calakoglu et al. (413), donde tras comparar 932 reconstrucciones encontraron peores resultados en CV en pacientes que habían tenido una complicación, especialmente en aquellas pacientes en las que se había realizado una mastectomía profiláctica, aunque estas pacientes tienen, muy probablemente, un contexto diferente a nuestra serie (más jóvenes, sin tratamiento activo por enfermedad oncológica, sin la vulnerabilidad ligada a la probabilidad de recaída, etc.).

Respecto a la factibilidad de la aplicación del cuestionario BREAST Q de forma remota (*online*) como hemos hecho en este estudio, si bien nuestros resultados deben ser interpretados con cautela, el índice de respuesta de más de un 60% de las pacientes con las que se pudo contactar, pese al tiempo transcurrido entre la intervención y realización de la encuesta (más de 10 años en algunos casos), hace que veamos factible la implementación de un seguimiento continuo de la CV de manera online para las pacientes que se someten a cirugía reconstructiva. Entre los principales problemas que hemos encontrado a este respecto destaca el no disponer de un medio oficial, institucional, para remitir la encuesta (que asegure la confidencialidad de los datos y la

seguridad de las comunicaciones) y las dificultades de las mujeres de mayor edad con este formato.

Respecto al análisis en los diferentes módulos del BREAST-Q de Reconstrucción mamaria de nuestro estudio, hemos obtenido en torno a 60 puntos en los diferentes aspectos postoperatorios (bienestar físico, bienestar psicosocial, bienestar sexual, satisfacción con los senos y satisfacción con el proceso de cuidado). Hemos constatado que sufrir una complicación mayor, como sería una pérdida del implante protésico durante este proceso no influye significativamente en la CV a largo plazo de las pacientes, aunque es posible que pueda tener relación con un peor bienestar sexual, sin diferencias que alcancen la significación estadística. Cabe destacar los resultados de la dimensión “Satisfacción con el proceso de cuidado”, con puntuaciones cercanas a 100 en todos los aspectos. Creemos que parte de esta puntuación tiene que ver con la presencia de una UPM estructurada, en la que el proceso diagnóstico, terapéutico, psicológicos y los cuidados postoperatorios se prestan de manera coordinada entre los diferentes estamentos y las pacientes participan suficientemente en la de toma de decisiones, vinculándose en su proceso asistencial y de cuidados

Recientemente se ha avanzado en la utilización del BREAST Q con estrategias de monitorización continua de las pacientes dentro del llamado “Programa de Comunicación y Participación en Tiempo Real” (REACT por sus siglas en ingles), desarrollado en 2021 (414,415). Aunque siguen apareciendo estudios para la validación a largo plazo de esta modalidad (416), los resultados parecen ser prometedores. La estrategia que planteamos en este estudio va enfocada a poder realizar una monitorización en nuestro medio, con una frecuencia suficiente y adaptada a nuestros recursos limitados, que permita detectar los problemas y complicaciones y monitorizar nuestros resultados adecuadamente, de forma prospectiva. Otros estudios han intentado una monitorización con encuestas *online* en este ámbito y, aunque se han

hecho en poblaciones más controladas y forma prospectiva, nos hacen pensar que este enfoque es el adecuado (242,417).

Oportunidades de mejora en el proceso asistencial de la cirugía reconstructiva de mama

Los programas de mejora de la calidad asistencial responden a la necesidad de los médicos de proporcionar la mejor asistencia posible junto a la petición de los pacientes de recibir la mejor atención, no solo en ámbitos de salud o técnicos, si no de forma global. Los primeros indicios de estos programas en cirugía surgen en la década de 1980, en Estados Unidos, tras comparar la morbilidad y la mortalidad del sistema hospitalario *United States Veterans Affairs* y los registros generales de mortalidad. Descubrieron tasas de complicaciones mucho mayores en este sistema. En 1991 se lanzó un estudio Nacional de Riesgo Quirúrgico que sentó las bases para la mejora de los resultados en este sistema y en otros similares (418). Esta práctica fue acogida por el Colegio Estadounidense de Cirujanos que llevó a cabo un Programa Nacional de Seguridad en el Paciente Quirúrgico que se extendió al resto de ámbitos (419).

En lo referente al tratamiento quirúrgico del CM, en 2014 el grupo de Lovrics et al. (420) publicó un trabajo de mejora de la calidad de resultados en cirugía de la mama con un plan aplicado entre 2005 y 2012. Durante un periodo de 6 años impartieron diferentes talleres relacionados con la cirugía de mama (radiografía intraoperatoria de tumor no palpable o reoperación con márgenes positivos, entre otros) encontrando tras el análisis unas mejoras sostenidas en los 10 aspectos analizados. Destacan la importancia de la integración de los cirujanos (como principales “actores” en este campo) en las estrategias de mejora de la calidad a largo plazo en el cáncer de mama.

Desde que en 2017 se empezó a hablar de programas de optimización asistencial en cirugía reconstructiva de la mama (421), la búsqueda de los mejores resultados clínicos y estéticos junto al menor trauma quirúrgico ha tenido un crecimiento exponencial (422). Paralelamente se han desarrollado trabajos que demuestran el beneficio de la participación más activa de las pacientes en la toma de decisiones de tratamiento y en el seguimiento de las complicaciones (423,424). Uno de los objetivos

de este trabajo es mejorar la información, el seguimiento y los resultados de las técnicas reconstructivas en nuestro centro, encontrando algunas oportunidades de mejora durante el proceso “reconstrucción de mama” en nuestro medio. Analizados los resultados, creemos que nuestros esfuerzos para mejorar este proceso asistencial se deben centrar en 3 puntos: la monitorización continua de las complicaciones, la monitorización de la CV tras la cirugía y la adecuación de indicaciones y de la toma de decisiones para la reconstrucción autóloga o protésica.

En lo referente a la monitorización de las complicaciones, se propone un sistema mixto de registro por parte tanto de cirujanos/as como personal de enfermería, que se pueda realizar por el aplicativo corporativo Selene®, con la posibilidad de campos compartidos entre los formularios de ambos estamentos. Este registro doble podría disminuir la tasa de pérdida de información, registrando tanto las complicaciones mayores, como los eventos menores y las preocupaciones detectadas por las pacientes y permitiendo actuar sobre estos eventos antes de que evolucionen a complicaciones de mayor dificultad de resolución. Por ejemplo, un cambio de color en la piel alrededor de la herida quirúrgica puede ser el primer signo de falta de oxigenación, de una complicación en los bordes de la herida que podría llevar a una infección y/o a una dehiscencia que acabe en la pérdida del implante; el tratamiento precoz con antibióticos, curas, vasodilatadores tópicos, etc. podría limitar las consecuencias indeseadas.

En lo referente a la monitorización de la CV, gracias a este estudio vemos factible el uso de cuestionarios tipo formulario (transformación electrónica de cuestionarios que antes disponíamos solo en formato “papel”) gestionados por correo electrónico (e incluso proporcionables a las pacientes a través de un código QR en el postoperatorio inmediato y con recordatorios periódicos). Proponemos su cumplimentación antes de la cirugía, a los 6 meses y al año, y en un futuro, utilizar estos datos para la creación de una base de datos, incluso interhospitalaria regional, que permita conocer los puntos débiles y de mejora que presenta nuestra Región (auditoría clínica con datos del “mundo

real”). Estos resultados pueden ser compartidos con las pacientes con el objetivo de que conozcan desde el principio las posibles estrategias respecto al tratamiento de su enfermedad (fisioterapia, tratamiento del dolor, psicooncología, terapeutas sexuales, etc.). En trabajos previos como el de Partidge et al. (425) ya se propone de compartir con las pacientes planes o resúmenes de los tratamientos que se van a aplicar, siendo estas iniciativas muy bien acogidas tanto por paciente como por profesionales. Paralelamente se pueden realizar otras medidas en este aspecto, como por ejemplo la educación grupal previa a la consulta, como se propone en el trabajo de Zhon et al. (426), con presencia de facultativos médicos implicados en el proceso, enfermería especializada y pacientes que ya se han intervenido de mastectomía y reconstrucción, lo cual puede aumentar el conocimiento de las pacientes sobre su enfermedad, las posibles complicaciones asociadas y qué ocurre cuando estas suceden, mejorando la adherencia terapéutica, el uso óptimo de recursos asistenciales, disminuyendo la ansiedad y, en definitiva, mejorando la CV durante el proceso (427).

Por último, creemos que, con el presente estudio, tanto la herramienta de valoración de riesgo de pérdida de implante como el algoritmo de manejo propuesto, pueden ayudar en la adecuación de las indicaciones. La implementación de estas medidas y su control periódico pueden sentar las bases de un “Ciclo de Mejora de la Calidad Asistencial” en nuestro ámbito.

9. Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Es posible disponer de una herramienta estadística de predicción del riesgo de fracaso en las pacientes que, en nuestro ámbito, precisan de una mastectomía y en las que se considera realizar reconstrucción protésica.
2. La complicación que más se asocia a la pérdida protésica durante el primer año de la realización de esta es la secuencia: necrosis cutánea seguida de dehiscencia de herida y sobreinfección posterior. La presencia aislada de necrosis y dehiscencia, sin infección establecida, es la segunda en frecuencia.
3. Independientemente de la técnica quirúrgica o el tipo de reconstrucción protésica inmediata, el tabaquismo activo, y, en menor medida, la edad, son los factores de riesgo preoperatorio que más contribuyen a la mala evolución de la reconstrucción. En cuanto al tratamiento adyuvante, la radioterapia post mastectomía es el factor que más influye en la pérdida del implante seguido del uso de quimioterapia adyuvante.
4. El uso de mallas biológicas acelulares de colágeno durante la reconstrucción protésica no se ha relacionado con una mayor tasa de pérdida del implante primario, por lo que, en nuestro ámbito, pueden considerarse un dispositivo seguro cuando se consideran indicadas para complementar la reconstrucción protésica.
5. El formato online, basado en un formulario construido con Google Forms®, de la herramienta BREAST-Q® es una aproximación factible para la monitorización de la calidad de vida postoperatoria de las pacientes con una aceptación rápida para su cumplimentación por parte de las pacientes. El principal factor limitante para su uso es no disponer por parte de la paciente contactada de una dirección de correo electrónico para acceder al formulario.

10. Bibliografía

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jul;64(4):252–71.
2. El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jun 7];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
4. Murcia - El cáncer de mama en cada comunidad, en gráficos [Internet]. [cited 2024 Jun 22]. Available from: <https://www.epdata.es/datos/cancer-mama-comunidad-graficos/620/murcia/306>
5. LA REGIÓN DE MURCIA Chirlaque SE. ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA. 2012 [cited 2024 Jun 17]; Available from: www.murciasalud.es
6. El cáncer de mama en España - GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama [Internet]. [cited 2024 Jun 17]. Available from: <https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana>
7. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jun 7];31(6):674–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199930/>
8. Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchia C. European trends in breast cancer mortality, 1980–2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 29];152:4–17. Available from: <http://www.ejccancer.com/article/S0959804921002720/fulltext>
9. Malvezzi M, Santucci C, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 29];34(4):410–9. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753423000480/fulltext>
10. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 29];113(12):1648–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240195/>
11. Las cifras del cáncer en España. 2024;
12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 7];30(8):1194–220. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161190/>
13. Sisco M, Johnson DB, Wang C, Rasinski K, Rundell VL, Yao KA. The quality-of-life benefits of breast reconstruction do not diminish with age. *J Surg Oncol*

- [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Jun 17];111(6):663–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560083/>
14. Heidari M, Shahbazi S, Ghodusi M. Evaluation of body esteem and mental health in patients with breast cancer after mastectomy. *J Midlife Health* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 11];6(4):173. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903758/>
 15. Tian Y, Birks S, Kemp S, Lee JC, Weymouth M, Serpell J, et al. Patterns of breast reconstruction and the influence of a surgical multidisciplinary clinic. *ANZ J Surg* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jun 17];94(1–2):163–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38071497/>
 16. Reconstrucción mamaria post-mastectomía en el sistema sanitario público de Andalucía [Internet]. [cited 2024 Jun 17]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100411
 17. Ilonzo N, Tsang A, Tsantes S, Estabrook A, Thu Ma AM. Breast reconstruction after mastectomy: A ten-year analysis of trends and immediate postoperative outcomes. *Breast* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jul 11];32:7–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988412/>
 18. Henry LR, Morris LL, Downs R, Schwarz RE. The impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on time to first adjuvant treatment in women with breast cancer in a community setting. *Am J Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 12];213(3):534–8. Available from: <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002961016308182/fulltext>
 19. Huo J, Smith BD, Giordano SH, Reece GP, Shih YCT. Post-mastectomy breast reconstruction and its subsequent complications: a comparison between obese and non-obese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jun 5];157(2):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178333/>
 20. Weick L, Lunde C, Hansson E. The effect of implant loss after immediate breast reconstruction on patient satisfaction with outcome and quality of life after five years - a case-control study. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 22];57(1–6):263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427208/>
 21. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Jun 5];54(1):91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278507/>
 22. Rincón L, Cemborain M, Gil B, Bookaman A, Rincón L, Cemborain M, et al. Descripción anatómica intraoperatoria del surco submamario y sus implicaciones en la planificación de la cirugía mamaria con o sin implantes. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 11];48(4):395–404. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922022000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. England MA. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. J Anat [Internet]. 1989 [cited 2024 Jun 5];166:270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1256762/>
24. DRAKE RL, VOGL AW, MITCHEL AWM. Gray's Anatomy for Students. 3^a Edition. 2015.
25. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clin Anat [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Jul 24];26(1):22–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997043/>
26. Casoli V, Vacher C. [Embryology and anatomy of the thorax and breast]. Ann Chir Plast Esthet [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 5];67(5–6):278–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35970650/>
27. Pawlina W, Ross M. Sistema genital femenino. Ross: Histologia Texto y Atlas [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 7];897–863. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-ross-histologia-texto-y-atlas-8-ed/9788417602659/11396769>
28. Prieto Gómez R, Víctor ;, Cea A, Aguayo Arriagada G, Valenzuela VB, Poblete FM, et al. Aspectos Morfológicos de la Mama. Una Revisión de la Literatura Morphological Aspects of the Breast. A Literature Review. Int J Morphol. 2023;41(6):1802–7.
29. Van Deventer P V., Graewe FR. The Blood Supply of the Breast Revisited. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Jul 11];137(5):1388–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119914/>
30. Van Deventer P V. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. Aesthetic Plast Surg [Internet]. 2004 Dec [cited 2024 Jul 11];28(6):393–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15633023/>
31. Baratte A, Mathelin C, Dissaux C, Ruffenach L, Bruant-Rodier C. Cirugía oncoplástica de la mama. EMC - Cirugía Plástica Reparadora y Estética. 2018 Mar 1;26(1):1–23.
32. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Tech Vasc Interv Radiol [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Jul 11];17(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636325/>
33. Rincón-Rubio LL, Cemborain-Valarino M, Gil-Masroua BG, Bookaman-Salazar AM, Rincón-Rubio LL, Cemborain-Valarino M, et al. Uso de tomosíntesis como determinación del patron vascular en cirugía mamaria secundaria. Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Jun 22];43(4):331–9. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922017000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
34. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. Ann Surg Oncol [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Jul 24];15(3):863–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043970/>
35. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy.

- J Am Coll Surg [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 24];192(3):399–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11245383/>
36. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg [Internet]. 2001 [cited 2024 Sep 7];192(3):399–409. Available from: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/2001/03000/anatomy_and_physiology_of_lymphatic_drainage_of.16.aspx
 37. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 17];151:1–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096890/>
 38. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. Virchows Arch [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 24];480(1):85–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458944/>
 39. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 17];13(11):1387–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209143/>
 40. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jul 24];59(4):651–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681694/>
 41. Eremici I, Borlea A, Dumitru C, Stoian D. Breast Cancer Risk Factors among Women with Solid Breast Lesions. Clin Pract [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Jul 24];14(2):473–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38525715/>
 42. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med [Internet]. 2006 Jan 19 [cited 2024 Jul 24];354(3):270–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421368/>
 43. Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Ala' Bereshy R, et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. Heliyon [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jul 24];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37809638/>
 44. Lv X, Yue P, Zhou F. Risk and prognosis of secondary breast cancer after radiation therapy for non-Hodgkin lymphoma: a massive population-based analysis. Clin Transl Oncol [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jul 24];25(5):1307–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36478146/>
 45. Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Barry MJ, Chelmow D, Coker TR, et al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2024 Jun 11 [cited 2024 Sep 7];331(22):1918–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38687503/>
 46. Louro J, Román M, Moshina N, Olstad CF, Larsen M, Sagstad S, et al. Personalized Breast Cancer Screening: A Risk Prediction Model Based on Women Attending BreastScreen Norway. Cancers (Basel) [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jun 17];15(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760486/>

47. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2019 Aug 20 [cited 2024 Jul 24];322(7):652–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429903/>
48. García M, Cusidó MT, Fábregas R, Ara C, Baulies S, Rodríguez I, et al. Carcinoma in situ de mama: análisis de los casos y evaluación de las recidivas en nuestro centro, 1999-2012. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Senology and Breast Disease* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 27];29(3):106–12. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-carcinoma-in-situ-mama-analisis-S0214158216300317>
49. Piamó Morales AJ, Palma Machado L, Arzuaga Anderson I, Ferrer Marrero D, Chávez Jiménez D, García Rojas MA, et al. Medullary cancer of the breast. Characterisation of a series of cases, 2010-2019. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2020 Jan 1;33(1):9–15.
50. Iatrakis G, Zervoudis S. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jul 24];116(5 Suppl):S15–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967307/>
51. Hong YK, McMasters KM, Egger ME, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jul 24];216(5):998–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244816/>
52. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jul 24];21(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834994/>
53. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2024 Sep 7];121(4):285–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285590/>
54. Nguyen DL, Greenwood HI, Rahbar H, Grimm LJ. Evolving Treatment Paradigms for Low-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Imaging Needs. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Sep 7];222(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38090808/>
55. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jul 24];11(1):123–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413653/>
56. Shi WB, Yang LJ, Hu X, Zhou J, Zhang Q, Shao ZM. Clinico-pathological features and prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared to invasive ductal carcinoma: a population-based study from China. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2024 Jul 24];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24977705/>
57. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end

- results database analysis. Breast [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 24];54:114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979771/>
58. Aquino RGF, Pinheiro LGP, Ferreira MVP, Cavalcante DIM, Oliveira ALS, Gomes NN, et al. Ductal carcinoma of the breast: morphological aspects according to the age. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Jun 27];51(4):252–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/5D49kZ9MJsDyyhM8BKWWyWB/?lang=en>
 59. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res [Internet]. 2004 Feb 17 [cited 2024 Jul 9];6(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084238/>
 60. B Jackson E, Gondara L, Speers C, Diocee R, M Nichol A, Lohrisch C, et al. Does age affect outcome with breast cancer? Breast [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jul 9];70:25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37300985/>
 61. Batra H, Mouabbi JA, Ding Q, Sahin AA, Raso MG. Lobular Carcinoma of the Breast: A Comprehensive Review with Translational Insights. Cancers (Basel) [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jul 9];15(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38001750/>
 62. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2024 Sep 7];406(6797):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
 63. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Sep 7];27(1):27–35. Available from: https://journals.lww.com/anatomicpathology/fulltext/2020/01000/molecular_classification_of_breast_cancer.5.aspx
 64. García-Redondo M, Pareja López Á, López Ruiz N, Rodríguez Alonso JM. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Senology and Breast Disease [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Sep 7];36(2). Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-cancer-mama-nueva-clasificacion-molecular-S0214158221000542>
 65. Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. Virchows Archiv [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 9];480(1):163–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-022-03267-x>
 66. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, et al. Tumoral heterogeneity of breast cancer. Ann Biol Clin (Paris) [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jul 24];74(6):653–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848916/>
 67. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2011 Nov 16 [cited 2024 Jul 24];103(22):1656–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960707/>

68. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jul 24];18(4):441–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37268505/>
69. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 24];81(4):1535–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581496/>
70. Jordan VC, Brodie AMH. Development and Evolution of Therapies Targeted to the Estrogen Receptor for the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *Steroids* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Jul 24];72(1):7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1696956/>
71. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2024 Jul 9];38(12):1346–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928404/>
72. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 24];16:305–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115765/>
73. Quevedo Gutiérrez KM, Landa Fernández AM, García Barrera V. HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Jul 9];15(3):108–15. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-her-2-neu-cancer-mama-localmente-avanzado-S1665920116300256>
74. Kakar S, Puangsuvan N, Stevens JM, Serenas R, Mangan G, Sahai S, et al. HER-2/neu assessment in breast cancer by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization: Comparison of results and correlation with survival. *Molecular Diagnosis*. 2000;5(3):199–207.
75. Neubauer Z, Hasan S, Press RH, Chhabra AM, Fox J, Bakst R, et al. Prognostic implications of HER2NEU-low in metastatic breast cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jul 24];13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38379326/>
76. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Jul 24];11(2):174–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152769/>
77. Pathmanathan N, Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Jul 24];66(6):512–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436927/>
78. Hammerl D, Smid M, Timmermans AM, Sleijfer S, Martens JWM, Debets R. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Aug 26];52(Pt 2):178–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104025/>

79. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Sep 7];49(3):228–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541035/>
80. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck AK, Fjällskog ML, et al. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. *Springerplus* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 9];2(1):1–10. Available from: </pmc/articles/PMC3613571/>
81. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 9];41(1):40–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19089739/>
82. Barrón-Gallardo CA, Jave-Suarez LF, Aguilar-Lemarroy A. [History of breast cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2024 May 29];58(Supl 1):S75–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695318/>
83. Atta HM. Edwin smith surgical papyrus: The oldest known surgical treatise. *American Surgeon*. 1999;65(12):1190–2.
84. Stiefel M, Shaner A, Schaefer SD. The Edwin Smith Papyrus: The birth of analytical thinking in medicine and otolaryngology. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):182–8.
85. Papavramidou N, Papavramidis T, Demetriou T. Ancient Greek and Greco–Roman Methods in Modern Surgical Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 May 29];17(3):665. Available from: </pmc/articles/PMC2820670/>
86. Mandell JB. Bathsheba's breast Women, cancer & history. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2005 Jun 6 [cited 2024 May 29];115(6):1397. Available from: </pmc/articles/PMC1137016/>
87. Ackerknecht EH. Historical notes on cancer. *Med Hist* [Internet]. 1958 [cited 2024 May 29];2(2):114–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13526542/>
88. Lukong KE. Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA Clin* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 29];7:64–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194329/>
89. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 22 [cited 2024 Jun 2];347(8):567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192016/>
90. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 2];145(1):3–8. Available from: </pmc/articles/PMC3997531/>

91. Ellis H. Super-radical mastectomy. *J Perioper Pract* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jun 5];29(3):61–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035686/>
92. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2024 Jun 2];347(16):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
93. Laronga C, Lewis JD, Smith PD. The changing face of mastectomy: an oncologic and cosmetic perspective. *Cancer Control* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 31];19(4):286–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23037496/>
94. Will B, Bartlett R, Louln or S. AN ANATOMIC SUBSTITUTE FOR THE FEMALE BREAST. *Ann Surg* [Internet]. 1917 Aug [cited 2024 Jul 31];66(2):208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1426470/>
95. Gentil F, Callia W, De Souza e Sá A, Cavalcanti S, Garcia E, Filho OG, et al. Mammary carcinoma--multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol* [Internet]. 1980 [cited 2024 Jun 2];14(2):173–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7392640/>
96. Ashikari AY, Kelemen PR, Tastan B, Salzberg CA, Ashikari RH. Nipple sparing mastectomy techniques: a literature review and an inframammary technique. *Gland Surg* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];7(3):27387–27287. Available from: <https://gs.amegroups.org/article/view/17018/html>
97. Lin AM, Lorenzi R, Van Der Hulst JE, Liao EC, Austen WG, Webster A, et al. A Decade of Nipple-Sparing Mastectomy: Lessons Learned in 3035 Immediate Implant-Based Breast Reconstructions. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];153(2):277–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141449/>
98. Homsy A, Rüegg E, Montandon D, Vlastos G, Modarressi A, Pittet B. Breast Reconstruction: A Century of Controversies and Progress. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jul 31];80(4):457–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389700/>
99. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* [Internet]. 1907 Jul [cited 2024 Jul 31];46(1):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1414357/>
100. Breast Reconstruction Free Flaps - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082092/>
101. Goldwyn RM. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1978 [cited 2024 Jun 5];61(5):673–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347474/>
102. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1980 [cited 2024 Jul 31];65(5):686–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6988856/>
103. Champaneria MC, Wong WW, Hill ME, Gupta SC. The evolution of breast reconstruction: a historical perspective. *World J Surg* [Internet]. 2012 Apr [cited

- 2024 Jul 31];36(4):730–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350474/>
104. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1982 [cited 2024 Jul 31];69(2):195–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7054790/>
 105. Lantieri L, Hivelin M, Benjoar MD, Quilichini J, Hutzinger V, Marchac A, et al. [Setting of a breast autologous microsurgical reconstructive surgery evolution in 20 years and review of 1138 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];60(6):484–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238173/>
 106. Perry D, Frame J. The history and development of breast implants. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2020 Jan 22 [cited 2024 Jul 31];102(7):478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964154/>
 107. Panchal H, Matros E. Current Trends in Post-Mastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Apr 24];140(5):7S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572225/>
 108. Albornoz CR, Matros E, Lee CN, Hudis CA, Pusic AL, Elkin E, et al. Bilateral Mastectomy versus Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: The Role of Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2024 Jun 5];135(6):1518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017588/>
 109. Fefferman M, Nicholson K, Kuchta K, Pesce C, Kopkash K, Yao K. Rates of Bilateral Mastectomy in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2024 Jun 26];6(1):e2251348–e2251348. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800558>
 110. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jun 26];171(2):435–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808287/>
 111. Johnstone T, Thawanyarat K, Rowley M, Francis S, Camacho JM, Singh D, et al. Racial Disparities in Postoperative Breast Reconstruction Outcomes: A National Analysis. *J Racial Ethn Health Disparities* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Jun 26];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37074634/>
 112. Rohrich RJ, Dayan E. Improving Communication with Millennial Patients. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 26];144(2):533–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348377/>
 113. Piñero-Madrona A, Acea-Nebriil B, García-Novoa A, Cereijo-Garea C, Conde Iglesias C, Bouzón Alejandro A, et al. Safety and Quality of Life in Women with Immediate Reconstruction with Polyurethane Implants after Neoadjuvant Chemotherapy: Outcomes from The Preq-20 Trial. 2023 [cited 2024 Jun 26]; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers15041113>
 114. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2015 Jan 1

- [cited 2024 Jun 5];150(1):9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408966/>
115. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 5];265(3):581–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169929/>
 116. Eck DL, McLaughlin SA, Terkonda SP, Rawal B, Perdakis G. Effects of immediate reconstruction on adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];74 Suppl 4:S201–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664417/>
 117. Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L. Current trends in breast reconstruction. *Minerva surgery* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jul 27];76(6):526–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34935321/>
 118. Ananthakrishnan P, Lucas A. Options and considerations in the timing of breast reconstruction after mastectomy. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jul 31];75 Suppl 1(SUPPL.1):30–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457195/>
 119. Quinn TT, Miller GS, Rostek M, Cabalag MS, Rozen WM, Hunter-Smith DJ. Prosthetic breast reconstruction: indications and update. *Gland Surg* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jul 27];5(2):174–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27047785/>
 120. Mallucci P, Branford OA. Concepts in aesthetic breast dimensions: analysis of the ideal breast. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Jul 27];65(1):8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868295/>
 121. Veronesi P, Ballardini B, De Lorenzi F, Magnoni F, Lissidini G, Caldarella P, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *Breast* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 27];20 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22015274/>
 122. Peled AW, Stover AC, Foster RD, McGrath MH, Hwang ES. Long-term reconstructive outcomes after expander-implant breast reconstruction with serious infectious or wound-healing complications. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Jul 27];68(4):369–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421481/>
 123. Matar DY, Wu M, Haug V, Orgill DP, Panayi AC. Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 27];75(11):4085–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36202732/>
 124. Pačarić S, Orkić Ž, Babić M, Farčić N, Milostić-Srb A, Lovrić R, et al. Impact of Immediate and Delayed Breast Reconstruction on Quality of Life of Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jul 27];19(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35886396/>
 125. Colwell AS, Taylor EM. Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Feb 1;145(2):421e–32e.

126. Costanzo D, Klinger M, Lisa A, Maione L, Battistini A, Vinci V. The evolution of autologous breast reconstruction. *Breast J* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];26(11):2223–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909653/>
127. de Kerckhove M, Matsunaga N, Tomita S, Fujii M, Terao Y. Tertiary Autologous Breast Reconstruction After Implant-Based Reconstruction: Safety and Patient-Related Outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 31];79:47–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36868171/>
128. R S, JM E, G K, ZJ P. Latissimus Dorsi Flap in Breast Reconstruction: Recent Innovations in the Workhorse Flap. *Cancer Control* [Internet]. 2018 Aug [cited 2024 Jul 31];25(1):51–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29334788/>
129. Banys-Paluchowski M, Brus L, Krawczyk N, Kopperschmidt SV, Gasparri ML, Bündgen N, et al. Latissimus dorsi flap for breast reconstruction: a large single-institution evaluation of surgical outcome and complications. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jul 31];309(1):269–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37584773/>
130. R S, JM E, G K, ZJ P. Latissimus Dorsi Flap in Breast Reconstruction: Recent Innovations in the Workhorse Flap. *Cancer Control* [Internet]. 2018 Aug [cited 2024 Jul 31];25(1):51–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29334788/>
131. Leyngold MM. Is Unipedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Obsolete Owing to Superiority of DIEP Flap? *Ann Plast Surg*. 2018 Jun 1;80(6S Suppl 6):S418–20.
132. Mortada H, Alnojaidi TF, Alrabah R, Almohammadi Y, Alkhashan R, Aljaaly H. Morbidity of the Donor Site and Complication Rates of Breast Reconstruction with Autologous Abdominal Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast J* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 31];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35847769/>
133. Ángel J, Orella L, Lozano JA, Escudero FJ, Colás C. Reconstrucción mamaria con colgajos microquirúrgicos de perforantes. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jul 31];28(2):73–9. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
134. Laurent R, Schoucair R, Danino MA. DIEP flap in breast reconstruction: A morbidity study of bilateral versus unilateral reconstruction. *Ann Chir Plast Esthet* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jul 10];68(4):300–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36642634/>
135. Tan MYL, Onggo J, Serag S, Phan K, Dusseldorp JR. Deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap safety profile in slim versus non-slim BMI patients: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jul 10];75(7):2180–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650004/>
136. 2018 Plastic Surgery Statistics Report. [cited 2024 Jun 10]; Available from: www.PlasticSurgery.org

137. Juanpere S, Perez E, Huc O, Motos N, Pont J, Pedraza S. Imaging of breast implants-a pictorial review. *Insights Imaging* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Apr 17];2(6):653–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347984/>
138. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Jul 31];111(3):391–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965954/>
139. Tian T, Sekigami Y, Char S, Bloomenthal M, Aalberg J, Chen L, et al. Assessment of Conflicts of Interest in Studies of Breast Implants and Breast Implant Mesh. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];41(11):1269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492348/>
140. Pool SMW, Wolthuisen R, Mouës-Vink CM. Silicone breast prostheses: A cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];71(11):1563–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172729/>
141. Jewell ML, Bengtson BP, Smither K, Nuti G, Perry T. Physical Properties of Silicone Gel Breast Implants. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2024 Jul 31];39(3):264–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718087/>
142. Dunn KW, Hall PN, Khoo CTK. Breast implant materials: sense and safety. *Br J Plast Surg* [Internet]. 1992 [cited 2024 Jul 31];45(4):315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1294075/>
143. Atlan M, Bigerelle M, Larreta-garde V, Hindié M, Hedén P. Characterization of Breast Implant Surfaces, Shapes, and Biomechanics: A Comparison of High Cohesive Anatomically Shaped Textured Silicone, Breast Implants from Three Different Manufacturers. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];40(1):89–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746882/>
144. Gabriel A, Maxwell GP. Implant selection in the setting of prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];8(1):36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3106378253/>
145. Vittorietti M, Mazzola S, Costantino C, De Bella DD, Fruscione S, Bonaccorso N, et al. Implant replacement and anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a quantitative analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 31];13:1202733. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40622658/>
146. Morrison KA, Ascherman BM, Ascherman JA. Evolving Approaches to Tissue Expander Design and Application. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];140(5S Advances in Breast Reconstruction):23S–29S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064919/>
147. Cho MJ, Farhadi R V., Nash DW, Kaleeny J, Povoski SP, Chao AH. The current use of tissue expanders in breast reconstruction: device design, features, and technical considerations. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 31];21(1–2):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38032224/>
148. Pamplona DC, Weber HI, Leta FR. Optimization of the use of skin expanders. *Skin Res Technol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];20(4):463–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527999/>

149. Silva J, Carvalho F, Marques M. Direct-to-Implant Subcutaneous Breast Reconstruction: A Systematic Review of Complications and Patient's Quality of Life. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];47(1):92–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36097081/>
150. Cordeiro PG, Jazayeri L. Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: An Evolution of the Conceptual and Technical Approach over a Two-Decade Period. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 5];138(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348635/>
151. Walia GS, Aston J, Bello R, MacKert GA, Pedreira RA, Cho BH, et al. Prepectoral Versus Subpectoral Tissue Expander Placement: A Clinical and Quality of Life Outcomes Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 5];6(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876176/>
152. Rebowe RE, Allred LJ, Nahabedian MY. The Evolution from Subcutaneous to Prepectoral Prosthetic Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 5];6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276046/>
153. Pires GR, Moss WD, Hosein RC, Overschmidt BT, Magno-Padron DA, Agarwal JP, et al. Comparison of Human, Porcine, and Bovine Acellular Dermal Matrix in Prepectoral Breast Reconstruction: A Scoping Review. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];89(6):694–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36416706/>
154. Nahabedian MY. Acellular dermal matrices in primary breast reconstruction: principles, concepts, and indications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Jul 31];130(5 Suppl 2):44S–53S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23096984/>
155. Israeli R. Complications of acellular dermal matrices in breast surgery. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 31];130(5 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23096966/>
156. Razzouk K, Fitoussi A, Al Khor N, Pasquier J, Chouchane L, Tabrizi AR. Breast Reconstruction Combining Lipofilling and Prepectoral Prosthesis after Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 23];8(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133881/>
157. Turner A, Abu-Ghname A, Davis MJ, Winocour SJ, Hanson SE, Chu CK. Fat Grafting in Breast Reconstruction. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];34(1):17–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071575/>
158. Piffer A, Aubry G, Cannistra C, Popescu N, Nikpayam M, Koskas M, et al. Breast Reconstruction by Exclusive Lipofilling after Total Mastectomy for Breast Cancer: Description of the Technique and Evaluation of Quality of Life. *J Pers Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207642/>
159. Mayer HF, Coloccini A, Viñas JF. Three-Dimensional Printing in Breast Reconstruction: Current and Promising Applications. *J Clin Med* [Internet]. 2024

- Jun 1 [cited 2024 Jul 31];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38892989/>
160. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2022 19:12 [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2024 Jun 10];19(12):763–74. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00687-1>
 161. Harris JR. Fifty years of progress in radiation therapy for breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2014 May [cited 2024 Jun 5];(34):21–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857056/>
 162. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2024 Jun 5];378(9804):1707–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019144/>
 163. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2005 Dec 17 [cited 2024 Jun 5];366(9503):2087–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360786/>
 164. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2024 Jun 5];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228654/>
 165. Kolářová I, Melichar B, Sirák I, Vaňásek J, Petera J, Horáčková K, et al. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Current Oncology* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Jun 5];31(3):1207. Available from: [/pmc/articles/PMC10969207/](https://pmc/articles/PMC10969207/)
 166. Verma R, Chandarana M, Barrett J, Anandadas C, Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Jun 16;2023(6).
 167. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Oct 2 [cited 2024 Jun 5];337(14):949–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395428/>
 168. Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, Hayes SB. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: a SEER analysis. *Cancer* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jun 5];120(22):3569–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24985911/>
 169. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2024 Jun

- 7];373(4):317–27. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1415369>
170. Verma R, Chandarana M, Barrett J, Anandadas C, Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2024 Jun 7];2023(6). Available from: [/pmc/articles/PMC10275354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578640/)
 171. Schaverien M V., Singh P, Smith BD, Qiao W, Akay CL, Bloom ES, et al. Premastectomy Radiotherapy and Immediate Breast Reconstruction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024 Apr 5 [cited 2024 Sep 7];7(4):E245217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578640/>
 172. O'Donnell JPM, Murphy D, Ryan J, Gasior SA, Sugrue R, O'Neill BL, et al. Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Sep 7];47(11):2797–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301444/>
 173. Lin AM, Christensen JM, Liao EC, Cetrulo CL, Smith BL, Austen WG, et al. Postmastectomy Radiation Therapy on Permanent Implants or Tissue Expanders: Which is Better? *Ann Surg* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 12];274(6):E974–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714307/>
 174. Emanuele Lisa AV, Salgarello M, Huscher A, Corsi F, Piovani D, Rubbino F, et al. The Effect of Adjuvant Radiotherapy on One- and Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction and on Autologous Reconstruction: A Multicenter Italian Study among 18 Senonetwork Breast Centres. *Breast J* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 12];2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37205012/>
 175. Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* [Internet]. 1966 [cited 2024 Jun 17];152(3727):1397–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5949244/>
 176. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Apr 6 [cited 2024 Jun 17];332(14):901–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7877646/>
 177. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 31];(30):62–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773294/>
 178. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh MA, Julian TB, Arthur DW, Zheng P, et al. Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma in situ (DCIS): NSABP B-43. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Jul 31];142(2):415–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24202240/>
 179. B F, AM B, NV D, R P, C R, RG M, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node

- breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* [Internet]. 1990 [cited 2024 Jul 31];8(9):1483–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202791/>
180. Beretta GL, Zunino F. Molecular mechanisms of anthracycline activity. *Top Curr Chem* [Internet]. 2008 Nov 23 [cited 2024 Jul 31];283. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605626/>
 181. Jasra S, Anampa J. Anthracycline Use for Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: a Review. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];19(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752560/>
 182. Jair Barrales-Cureño H, Farrera Roa A, Reyes CR, Yamiri I, Flores H, Arzate EG, et al. Artículo de divulgación Generalidades del fármaco Taxol: una revisión sistemática Taxol generalities : a systematic review. 16(1).
 183. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 31];6(11):638–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786984/>
 184. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, Okamoto Y, Kawano Y. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 Aug 14 [cited 2024 Jul 31];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807058/>
 185. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2003 May [cited 2024 Jul 31];3(5):330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12724731/>
 186. Lee J, Park YH. Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 31];18(1):7–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34823373/>
 187. Ayala De La Peña F, Silvia ·, Novoa A, Joaquín ·, Gregori G, Lucía ·, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* 2023 25:9 [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2024 Jul 9];25(9):2647–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03215-4>
 188. Brandão M, Pondé N, Piccart-Gebhart M. Mammaprint™: a comprehensive review. *Future Oncol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Jul 31];15(2):207–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156427/>
 189. Seguí MÁ, Crespo C, Cortés J, Lluch A, Brosa M, Becerra V, et al. Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];14(6):889–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213317/>
 190. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer-background for the indication of locoregional treatment. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jul 31];194(9):797–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974132/>

191. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jul 31];39(13):1485–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507815/>
192. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited—History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 17];13(22). Available from: [/pmc/articles/PMC8616153/](https://pmc/articles/PMC8616153/)
193. DP M. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A first step in the development of perfect hormone replacement therapy regimen. *J Soc Gynecol Investig* [Internet]. 2000 Apr [cited 2024 Jun 17];7(1 Suppl):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10732322/>
194. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011 Aug 27 [cited 2024 Jun 17];378(9793):771–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802721/>
195. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul 20 [cited 2024 Jun 17];34(21):2452–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217455/>
196. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev* [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 Jun 17];30(4):343–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389994/>
197. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Jun 17];34(25):3069–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217461/>
198. Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 17];16(3):214–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248462/>
199. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2024 Jun 10];76(12):1088–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199696/>
200. Chun YS, Verma K, Rosen H, Lipsitz S, Morris D, Kenney P, et al. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 10];125(2):429–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124828/>

201. Kim JYS, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, et al. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2024 Jun 10];129(1):42–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186498/>
202. Jimenez RB, Packowski K, Horick N, Rosado N, Chinta S, Koh DJ, et al. The Timing of Acute and Late Complications Following Mastectomy and Implant-based Reconstruction. *Ann Surg*. 2023 Jul 1;278(1):E203–8.
203. Woerdeman LAE, Hage JJ, Smeulders MJC, Rutgers EJT, Van Der Horst CMAM. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Jun 10];118(2):321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874196/>
204. Van Bommel AJM, Van De Velde CJH, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jun 10];37(10):829–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849243/>
205. Jordan SW, Khavanin N, Kim JYS. Seroma in Prosthetic Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 10];137(4):1104–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018665/>
206. Scuderi N, Alfano C, Campus GV, Rubino C, Chiummariello S, Puddu A, et al. Multicenter study on breast reconstruction outcome using Becker implants. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Jun 10];35(1):66–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676887/>
207. Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, Dumanian GA, Mustoe TA, Galiano RD, et al. Hematoma after mastectomy with immediate reconstruction: an analysis of risk factors in 883 patients. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Jun 10];71(1):20–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791066/>
208. Liechti R, Van De Wall BJM, Hug U, Fritsche E, Franchi A. Tranexamic Acid Use in Breast Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jun 10];151(5):949–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36729428/>
209. Cohen JB, Carroll C, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Breast Implant-Associated Infections: The Role of the National Surgical Quality Improvement Program and the Local Microbiome. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2024 Jun 10];136(5):921–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505698/>
210. Song JH, Kim YS, Jung BK, Lee DW, Song SY, Roh TS, et al. Salvage of Infected Breast Implants. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Jun 10];44(6):516–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076316/>
211. Ozturk C, Ozturk CN, Platek M, Soucise A, Laub P, Morin N, et al. Management of Expander- and Implant-Associated Infections in Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jun 10];44(6):2075–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840671/>

212. Yan C, Fischer JP, Wes AM, Basta MN, Rohrbach JI, Kovach SJ, et al. The cost of major complications associated with immediate two-stage expander/implant-based breast reconstruction. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 10];49(3):166–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529100/>
213. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 10];10(49):3251. Available from: [/pmc/articles/PMC7144102/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529100/)
214. Ozturk C, Ozturk CN, Platek M, Soucise A, Laub P, Morin N, et al. Management of Expander- and Implant-Associated Infections in Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 7];44(6):2075–82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01923-8>
215. Perez A, Baumann DP, Viola GM. Reconstructive breast implant-related infections: Prevention, diagnosis, treatment, and pearls of wisdom. *J Infect* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Sep 7];89(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879134/>
216. Ha JH, Ahn S, Kim HK, Lee HB, Moon HG, Han W, et al. Dynamic insights into infection risk over time in two-stage implant-based breast reconstruction: a retrospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 7];110(6):3433–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38489664/>
217. Miller JE, Raman S, Chishom TA, Mountziaris PM. Stopping Traffic: An Analysis of Number of Scrubbed Personnel and Infection in Implant-Based Breast Reconstruction. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 7];43(10):1139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032513/>
218. Lemaine V, Hoskin TL, Farley DR, Grant CS, Boughey JC, Torstenson TA, et al. Introducing the SKIN score: a validated scoring system to assess severity of mastectomy skin flap necrosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2024 Jun 10];22(9):2925–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634782/>
219. Moo TA, Nelson JA, Sevilimedu V, Charyn J, Le T V., Allen RJ, et al. Strategies to avoid mastectomy skin-flap necrosis during nipple-sparing mastectomy. *Br J Surg* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jun 10];110(7):831. Available from: [/pmc/articles/PMC10517092/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37178195/)
220. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Jun 10];133(3):496–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572843/>
221. Moo TA, Nelson JA, Sevilimedu V, Charyn J, Le T V., Allen RJ, et al. Strategies to avoid mastectomy skin-flap necrosis during nipple-sparing mastectomy. *Br J Surg* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jun 10];110(7):831–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37178195/>

222. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, Capko D, Berg A, Stempel M, et al. Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jun 10];23(1):257–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193963/>
223. Robertson SA, Jeevaratnam JA, Agrawal A, Cutress RI. Mastectomy skin flap necrosis: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)* [Internet]. 2017 Mar 13 [cited 2024 Jun 10];9:141–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331365/>
224. Spear SL, Murphy DK. Natrelle round silicone breast implants: Core Study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 12];133(6):1354–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867717/>
225. Marques M, Brown SA, Oliveira I, Cordeiro MNDS, Morales-Helguera A, Rodrigues A, et al. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Jun 12];126(3):769–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463624/>
226. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppel N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, et al. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Jun 12];120(1):275–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572576/>
227. Bachour Y, Verweij SP, Gibbs S, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB, et al. The aetiopathogenesis of capsular contracture: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jun 12];71(3):307–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301730/>
228. Kyle: Identification of IL-8 as a molecular phenotypic... - Google Académico [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Identification%20of%20IL-8%20as%20a%20molecular%20phenotypic%20descriptor%20of%20breast%20capsular%20contracture%20using%20informatics%20analysis%20of%20the%20whole%20genome%20transcriptome&journal=Wound%20Repair%20Regen&volume=20&publication_year=2012&author=Kyle%2CDJ&author=Patrick%2CA&author=Shih%2CB
229. Akyürek M, Orhan E, Aydın MŞ, Uysal Ö, Karşıdağ S. The effects of human amniotic membrane on silicone related capsule formation in rats. *J Plast Surg Hand Surg*. 2020 Oct 1;54(5):284–9.
230. Bachour Y, Poort L, Verweij SP, Gijs Van Selms •, Hay •, Winters AH, et al. PCR characterization of microbiota on contracted and non-contracted breast capsules. SpringerY Bachour, L Poort, SP Verweij, G van Selms, HAH Winters, MJPF Ritt, FB NiessenAesthetic plastic surgery, 2019•Springer [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2024 Jun 12];43(4):918–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-019-01383-9>
231. Baker JL, Bartels RJ, Douglas WM. Closed compression technique for rupturing a contracted capsule around a breast implant. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1976 [cited 2024 Jun 12];58(2):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/940867/>

232. Bachour Y. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 12];45(3):1328–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559094/>
233. Battistini A, Lisa A, Maione L, Bandi V, Klinger M, Klinger F. Postirradiation Capsular Contracture in Implant-Based Breast Reconstruction: Management and Outcome. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];148(5):843E–844E. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2021/11000/postirradiation_capsular_contracture_in.50.aspx
234. Haran O, Bracha G, Tiosano A, ... TMP and, 2021 undefined. Postirradiation capsular contracture in implant-based breast reconstruction: management and outcome. *journals.lww.com* O Haran, G Bracha, A Tiosano, T Menes, E Madah, E Gur, Y Barnea, E Arad *Plastic and reconstructive surgery*, 2021•*journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Jun 12]; Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2021/01000/postirradiation_capsular_contracture_in.2.aspx?casa_token=V5iHWqVZc3YAAAAA:pLVdfpeo9FzYON5JsmVnWQkgelTqt6P_s1UT7N_cDiAeRzAq3dAThmrlMcHM0-mE-8HWnRnF51lruGgSD4fqHU
235. Hoppe IC, Yueh JH, Wei CH, Ahuja NK, Patel PP, Datiashvili RO. Complications Following Expander/Implant Breast Reconstruction Utilizing Acellular Dermal Matrix: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eplasty* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 12];11:e40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181587/>
236. Mahoney B, Walklet E, Bradley E, Thrush S, Skillman J, Whisker L, et al. Experiences of implant loss after immediate implant-based breast reconstruction: qualitative study. *BJS Open* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jun 12];4(3):380–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181587/>
237. Dave R V., Vucicevic A, Barrett E, Highton L, Johnson R, Kirwan CC, et al. Risk factors for complications and implant loss after prepectoral implant-based immediate breast reconstruction: medium-term outcomes in a prospective cohort. *Br J Surg* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jun 12];108(5):534–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043774/>
238. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Jun 12];17(2):179–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18175207/>
239. Danilla SE, Troncoso EO, Ríos MA V., Domínguez C, Selman CB, Cuevas PT, et al. ¿Qué factores influyen en la satisfacción de los pacientes sometidos a reducción mamaria?: Análisis de un estudio de cohorte utilizando el instrumento Breast-Q®. *Revista chilena de cirugía* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jun 12];69(1):28–34. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262017000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
240. Pusic AL, Chen CM, Cano S, Klassen A, McCarthy C, Collins ED, et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a

- systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Jun 12];120(4):823–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17805107/>
241. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Jun 12];124(2):345–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644246/>
 242. Fuzesi S, Cano SJ, Klassen AF, Atisha D, Pusic AL. Validation of the electronic version of the BREAST-Q in the army of women study. *Breast* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Jun 12];33:44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279888/>
 243. Gallegos Sierra C, Morales Flores EA, Villarreal Salgado JL, Hernández Gómez G, Ramos Guerrero JA, Gallegos Sierra C, et al. Calidad de vida en reconstrucción mamaria postmastectomía. Aplicación del instrumento Breast-Q®. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 12];45(4):369–76. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922019000400006&lng=es&nrm=iso&tIng=es
 244. Seth I, Seth N, Bulloch G, Rozen WM, Hunter-Smith DJ. Systematic Review of Breast-Q: A Tool to Evaluate Post-Mastectomy Breast Reconstruction. *Breast Cancer (Dove Med Press)* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 23];13:711–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938118/>
 245. Sadok N, Krabbe-Timmerman IS, de Bock GH, Werker PMN, Jansen L. The Effect of Smoking and Body Mass Index on The Complication Rate of Alloplastic Breast Reconstruction. *Scandinavian Journal of Surgery* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Apr 24];109(2):143–50. Available from: <https://doi.org/10.1177/1457496919826711>
 246. Gómez-Escolar Larrañaga L, Delgado Martínez J, Miguelena Bobadilla JM. Valoración de la satisfacción en pacientes mastectomizadas con reconstrucción mamaria según la técnica quirúrgica empleada. *Cir Esp* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Sep 10];95(10):594–600. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-valoracion-satisfaccion-pacientes-mastectomizadas-con-S0009739X17302142>
 247. BOE-A-2007-12945 Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. [Internet]. [cited 2024 Jul 11]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>
 248. Código de Conducta regulador del tratamiento de datos personales.
 249. CONGRESO DE LOS DIPUTADOS XII LEGISLATURA BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES INFORME DE LA PONENCIA 121/000013 Proyecto de Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal.
 250. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Apr 17];112(3):545–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18210199/>

251. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2024 Apr 17];22(10):3241–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4739-1>
252. O’Connell RL, Rattay T, Dave R V., Trickey A, Skillman J, Barnes NLP, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the time to delivery of adjuvant therapy: the iBRA-2 study. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2024 May 23];120(9):883–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923359/>
253. Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Raposio E. One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review. Vol. 2017, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2017.
254. Acea Nebril B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballada C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Immediate breast reconstruction by prepectoral polyurethane implant: Preliminary results of the prospective study PreQ-20. *Cirugía Española (English Edition)*. 2023;101(3):187–97.
255. Conte B, Shermoen C, Lubarsky M, Fiser CK, Liu SN, Kesmodel SB, et al. Post-Mastectomy Implant Complications in the Hispanic Breast Cancer Patient Population. *Anticancer Res*. 2023 Nov 1;43(11):4953–9.
256. Harmeling JX, Woerdeman LAE, Ozdemir E, Schaapveld M, Oldenburg HSA, Janus CPM, et al. Surgical outcomes following breast reconstruction in patients with and without a history of chest radiotherapy for Hodgkin lymphoma: a multicentre, matched cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 May 18];109(10):2896–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37037583/>
257. Brennan ME, Flitcroft K, Warriar S, Snook K, Spillane AJ. Immediate expander/implant breast reconstruction followed by post-mastectomy radiotherapy for breast cancer: Aesthetic, surgical, satisfaction and quality of life outcomes in women with high-risk breast cancer. *Breast* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 May 18];30:59–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611237/>
258. Reinders FCJ, Young-Afat DA, Batenburg MCT, Bruekers SE, van Amerongen EA, Macaré van Maurik JFM, et al. Higher reconstruction failure and less patient-reported satisfaction after post mastectomy radiotherapy with immediate implant-based breast reconstruction compared to immediate autologous breast reconstruction. *Breast Cancer* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 May 18];27(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858435/>
259. Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *Breast* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 24];37:72–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102781/>
260. Thorarinsson A, Fröjd V, Kölby L, Lewin R, Molinder N, Lundberg J, et al. A retrospective review of the incidence of various complications in different delayed breast reconstruction methods. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2016

- Jan 2 [cited 2024 Apr 24];50(1):25–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360138/>
261. Ogita M, Nagura N, Kawamori J, In R, Yoshida A, Yamauchi H, et al. Risk factors for complications among breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy and immediate tissue-expander/permanent implant reconstruction: a retrospective cohort study. *Breast Cancer*. 2018 Mar 1;25(2):167–75.
 262. Dicuonzo S, Leonardi MC, Radice D, Morra A, Gerardi MA, Rojas DP, et al. Long-Term Results and Reconstruction Failure in Patients Receiving Postmastectomy Radiation Therapy with a Temporary Expander or Permanent Implant in Place. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 May 23];145(2):317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985612/>
 263. Spear SL, Seruya M. Management of the infected or exposed breast prosthesis: a single surgeon's 15-year experience with 69 patients. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Aug 26];125(4):1074–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335860/>
 264. Un nuevo tratamiento de la prótesis de mama expuesta [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922011000100008
 265. Yun MH, Yoon ES, Lee B II, Park SH. The Effect of Low-Dose Nitroglycerin Ointment on Skin Flap Necrosis in Breast Reconstruction after Skin-Sparing or Nipple-Sparing Mastectomy. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Aug 26];44(6):509–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069878/>
 266. Yao A, Greige N, Ricci JA, Draper LB, Weichman KE. Topical Nitroglycerin Ointment Reduces Mastectomy Flap Necrosis in Immediate Autologous Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Aug 26];152(4):728–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36862948/>
 267. Tang N, Li H, Chow Y, Blake W. Non-operative adjuncts for the prevention of mastectomy skin flap necrosis: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Aug 26];93(1–2):65–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373495/>
 268. SERVICIO MURCIANO DE SALUD 2024 Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.
 269. Liu P, Song Y, Chen Z, Zhang Z, Li Z. Efficacy of antibiotic prophylaxis for reducing capsular contracture in prosthesis-based breast surgery: a systemic review and meta-analysis. *Updates Surg* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 26];76(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38396193/>
 270. Rothe K, Münster N, Hapfelmeier A, Ihbe-Heffinger A, Paepke S, Niemeyer M, et al. Does the Duration of Perioperative Antibiotic Prophylaxis Influence the Incidence of Postoperative Surgical-Site Infections in Implant-Based Breast Reconstruction in Women with Breast Cancer? A Retrospective Study. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Aug 26];149(4):617E-628E. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35103626/>

271. Butz DR, Lapin B, Yao K, Wang E, Song DH, Johnson D, et al. Advanced age is a predictor of 30-day complications after autologous but not implant-based postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 2];135(2):253e–61e. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2015/02000/advanced_age_is_a_predictor_of_30_day.6.aspx
272. Oh DD, Flitcroft K, Brennan ME, Spillane AJ. Patterns and outcomes of breast reconstruction in older women - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 May 8];42(5):604–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965305/>
273. Chang-Azancot L, Abizanda P, Gijón M, Kenig N, Campello M, Juez J, et al. Age and Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg*. 2023;47(1):63–72.
274. Oh DD, Flitcroft K, Brennan ME, Snook KL, Spillane AJ. Outcomes of breast reconstruction in older women: patterns of uptake and clinical outcomes in a large metropolitan practice. *ANZ J Surg* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 8];89(6):706–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31033164/>
275. Millington JT, Norris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *Journal of Family Practice*. 2000;49(11 SUPPL.).
276. Hart A, Funderburk CD, Chu CK, Pinell-White X, Halgopian T, Manning-Geist B, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Wound Healing in Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 May 23];78(3):260–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505449/>
277. Liu Q, Aggarwal A, Wu M, Darwish OA, Baldino K, Haug V, et al. Impact of diabetes on outcomes in breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 23];75(6):1793–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35351394/>
278. Mortada H, Alwadaï A, Bamakhrama B, Alsinan T, Hanawi MD, Alfaryan SM, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Breast Reconstruction Outcomes and Complications: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 23];47(2):570–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36688982/>
279. Rifkin WJ, Kantar RS, Cammarata MJ, Wilson SC, Diaz-Siso JR, Golas AR, et al. Impact of Diabetes on 30-Day Complications in Mastectomy and Implant-Based Breast Reconstruction. *J Surg Res* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 23];235:148–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691788/>
280. Riggio E, Toffoli E, Tartaglione C, Marano G, Biganzoli E. Local safety of immediate reconstruction during primary treatment of breast cancer. Direct-to-implant versus expander-based surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Apr 24];72(2):232–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497914/>
281. Panayi AC, Agha RA, Sieber BA, Orgill DP. Impact of Obesity on Outcomes in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 24];34(5):363–75. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1627449>

282. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: A critical review of the literature. *Transplantation*. 2012 Sep 27;94(6):547–61.
283. Basso RB, Salto ME, Mayer HF. Reconstructive and esthetic breast surgery after solid organ transplantation - a systematic review, proposal of a novel protocol and case presentations. *Acta Chir Plast [Internet]*. 2021 [cited 2024 Aug 26];63(3):102–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34814691/>
284. Hirsch EM, Seth AK, Kim JYS, Dumanian GA, Mustoe TA, Galiano RD, et al. Analysis of risk factors for complications in expander/implant breast reconstruction by stage of reconstruction. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 2014 [cited 2024 May 6];134(5):692e–9e. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/11000/analysis_of_risk_factors_for_complications_in.7.aspx
285. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, Davidge K, Hinson A, Disa JJ, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 2008 Jun [cited 2024 May 6];121(6):1886–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18520873/>
286. Lee CC, Perng CK, Ma H, Wu SH, Hsiao FY, Tseng LM, et al. Long-Term Complications and Patient-Reported Outcomes After Alloplastic Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 18];88(1s Suppl 1):S78–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225852/>
287. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 2003 Aug [cited 2024 May 6];112(2):467–76. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2003/08000/infectious_complications_following_breast.13.aspx
288. Suga H, Shiraishi T, Tsuji N, Takushima A. Risk Factors for Complications in Expander-Based Breast Reconstruction: Multivariate Analysis in Asian Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2024 May 6];5(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305732671/>
289. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res [Internet]*. 2010 Mar [cited 2024 Aug 26];89(3):219–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139336/>
290. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, Chronic Wound Healing, and Implications for Evidence-Based Practice. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN [Internet]*. 2014 Sep 1 [cited 2024 Aug 26];41(5):415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24241583/>
291. Whiteford L. Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing. *Br J Community Nurs [Internet]*. 2003 [cited 2024 Aug 26];8(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700008/>
292. Toyoda Y, Fu RH, Li L, Otterburn DM, Rohde CH. Smoking as an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Plastic Surgical Procedures: A

- Propensity Score-Matched Analysis of 36,454 Patients from the NSQIP Database from 2005 to 2014. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan 1;141(1):226–36.
293. Kinnunen JM, Rimpelä AH, Lindfors PL, Clancy L, Alves J, Hoffmann L, et al. Electronic cigarette use among 14- to 17-year-olds in Europe. *Eur J Public Health* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Aug 26];31(2):402–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079986/>
 294. Lyytinen G, Brynedal A, Anesäter E, Antoniewicz L, Blomberg A, Wallén H, et al. Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A Randomised Clinical Trial. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Aug 26];23(7–8):255–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37548804/>
 295. Hahad O, Kuntic M, Kuntic I, Daiber A, Münzel T. Tobacco smoking and vascular biology and function: evidence from human studies. *Pflugers Archiv* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 6];475(7):797. Available from: </pmc/articles/PMC10264470/>
 296. Theocharidis V, Katsaros I, Sgouromallis E, Serifis N, Boikou V, Tasigiorgos S, et al. Current evidence on the role of smoking in plastic surgery elective procedures: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 May 6];71(5):624–36. Available from: <http://www.jprasurg.com/article/S1748681518300238/fulltext>
 297. Quilichini O, Barrou J, Bannier M, Rua S, Van Troy A, Sabiani L, et al. Mastectomy with immediate breast reconstruction: Results of a mono-centric 4-years cohort. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 6];61:172. Available from: </pmc/articles/PMC7787913/>
 298. Theunissen CIJM, Brohet RM, Hu Y, van Uchelen JH, Mensen JHC, van Rijssen AL. Risk of breast implant removal after one- versus two-stage breast reconstructive surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 May 2];75(5):1610–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975002/>
 299. Garoosi K, Lee N, Tuano KR, Lee ELH, Cohen J, Winocour J, et al. Analysis of Complications in Patients With a History of Cannabis Use and Tobacco Use Undergoing Implant-Based Breast Reconstruction. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Aug 26];44(1):NP41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37706275/>
 300. Ribeiro LM, Meireles RP, Brito IM, Costa PM, Rebelo MA, Barbosa RF, et al. ADM Breast Reconstruction Ribeiro et al. Impact of Body Mass Index, Age and Tobacco Use on the Outcomes of Immediate Breast Reconstruction with Implants and Acellular Dermal Matrix. 2021 [cited 2024 May 6]; Available from: <https://doi.org/>
 301. Xue DQ, Qian C, Yang L, Wang XF. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2012 May [cited 2024 May 6];38(5):375–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421530/>

302. Toyoda Y, Fu RH, Li L, Otterburn DM, Rohde CH. Smoking as an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Plastic Surgical Procedures: A Propensity Score-Matched Analysis of 36,454 Patients from the NSQIP Database from 2005 to 2014. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan 1;141(1):226–36.
303. Sogunro O, Sayyed AA, Aminpour N, Towfighi P, Maini M, Masanam M, et al. Triple negative breast cancer and reconstruction: Predictors of recurrence, complications, and mortality. *Breast Dis* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 26];41(1):343–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031887/>
304. Dawson SE, Berns JM, Tran PC, Fisher CS, Ludwig KK, Lester ME, et al. Optimizing tissue expander breast reconstruction in nicotine users: An algorithmic approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Aug 26];75(9):3628–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842287/>
305. Spear SL, Ducic I, Cuoco F, Hannan C. The effect of smoking on flap and donor-site complications in pedicled TRAM breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2005 [cited 2024 May 29];116(7):1873–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16327598/>
306. Stina K, Nyman J, Svensson H, Velerander P. Smoking increases donor site complications in breast reconstruction with DIEP flap. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 May 29];50(6):331–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125256/>
307. Toohey K, Hunter M, McKinnon K, Casey T, Turner M, Taylor S, et al. A systematic review of multimodal prehabilitation in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 May 29];197(1):1–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36269525/>
308. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 29];74 Suppl 1:20–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604416/>
309. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 May 29];54(5):635–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752971/>
310. Mayo NE, Feldman L, Scott S, Zavorsky G, Kim DJ, Charlebois P, et al. Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. *Surgery* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 May 29];150(3):505–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21878237/>
311. Paterson C, Roberts C, Toohey K, McKie A. Prostate Cancer Prehabilitation and the Importance of Multimodal Interventions for Person-centred Care and Recovery. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 May 29];36(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709485/>
312. Zagalaz-Anula N, Mora-Rubio MJ, Obrero-Gaitán E, Del-Pino-Casado R. Recreational physical activity reduces breast cancer recurrence in female

- survivors of breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 May 29];59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35716452/>
313. Chen X, Shi X, Yu Z, Ma X. High-intensity interval training in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 29];12(17):17692–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587859/>
 314. Ammitzbøll G, Søgaard K, Karlsen R V., Tjønneland A, Johansen C, Frederiksen K, et al. Physical activity and survival in breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 May 29];66:67–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529756/>
 315. Saheb-Al-Zamani M, Cordeiro E, O’neill AC, Hofer SOP, Cil TD, Zhong T. Early Postoperative Complications From National Surgical Quality Improvement Program A Closer Examination of Timing and Technique of Breast Reconstruction. 2020 [cited 2024 May 2]; Available from: www.annalsplasticsurgery.com
 316. Knoedler S, Kauke-Navarro M, Knoedler L, Friedrich S, Ayyala HS, Haug V, et al. The significance of timing in breast reconstruction after mastectomy: An ACS-NSQIP analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 May 23];89:40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38134626/>
 317. Basta MN, Gerety PA, Serletti JM, Kovach SJ, Fischer JP. A Systematic Review and Head-to-Head Meta-Analysis of Outcomes following Direct-to-Implant versus Conventional Two-Stage Implant Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 May 8];136(6):1135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595013/>
 318. Lee KT, Mun GH. Comparison of one-stage vs two-stage prosthesis-based breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 8];212(2):336–44. Available from: <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002961015005346/fulltext>
 319. Reinders FCJ, Young-Afat DA, Batenburg MCT, Bruekers SE, van Amerongen EA, Macaré van Maurik JFM, et al. Higher reconstruction failure and less patient-reported satisfaction after post mastectomy radiotherapy with immediate implant-based breast reconstruction compared to immediate autologous breast reconstruction. *Breast Cancer* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 8];27(3):435–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-019-01036-4>
 320. Berry T, Brooks S, Sydow N, Djohan R, Nutter B, Lyons J, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Oct 19 [cited 2024 Apr 8];17(SUPPL. 3):202–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-010-1261-3>
 321. Sadok N, Krabbe-Timmerman IS, de Bock GH, Werker PMN, Jansen L. The Effect of Smoking and Body Mass Index on The Complication Rate of Alloplastic Breast Reconstruction. *Scand J Surg* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Apr 24];109(2):143–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712467/>

322. Downs RK, Hedges K. An alternative technique for immediate direct-to-implant breast reconstruction—a case series. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(7).
323. Becherer BE, Heeg E, Young-Afat DA, Vrancken Peeters MJTFD, Rakhorst HA, Mureau MAM. Revision Incidence after Immediate Direct-to-Implant versus Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction Using National Real-World Data. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 18];151(4):693–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36729987/>
324. Lee CT, Ruth K, Patel S, Bleicher R, Sigurdson E, Weiss S, et al. Factors Associated with Reconstruction Failure and Major Complications After Postmastectomy Radiation to a Reconstructed Breast. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 8];13(2):122–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332800/>
325. Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Trends and Variation in Use of Breast Reconstruction in Patients With Breast Cancer Undergoing Mastectomy in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 8];32:919–26. Available from: www.jco
326. Qureshi AA, Odom EB, Parikh RP, Myckatyn TM, Tenenbaum MM. Patient-Reported Outcomes of Aesthetics and Satisfaction in Immediate Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy With Implants and Fat Grafting Level of Evidence: 3. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 8];37(9):999–1008. Available from: www.aestheticsurgeryjournal.com
327. Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K, et al. A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Apr 24];138(4):772–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27673514/>
328. Marks JM, Farmer RL, Afifi AM. Current Trends in Prepectoral Breast Reconstruction: A Survey of American Society of Plastic Surgeons Members. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 8]; Available from: https://journals.lww.com/prsgo/fulltext/2020/08000/current_trends_in_prepectoral_breast.3.aspx
329. Talwar AA, Lanni MA, Ryan IA, Kodali P, Bernstein E, McAuliffe PB, et al. Prepectoral versus Submuscular Implant-Based Breast Reconstruction: A Matched-Pair Comparison of Outcomes. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Apr 18];153(2):281E-290E. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37159266/>
330. Salibian AA, Frey JD, Karp NS. Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 May 8];8(1):118–118. Available from: <https://gs.amegroups.org/article/view/20787/html>
331. Liu J, Zheng X, Lin S, Han H, Xu C. A systematic review and meta-analysis on the prepectoral single-stage breast reconstruction. Vol. 30, *Supportive Care in*

- Cancer. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 5659–68.
332. Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, Sagoo H, Barai I, Rajmohan S, et al. Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. *BJS Open* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Aug 26];3(2):135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957059/>
 333. Ramos Boyero M. La mastectomía ahorradora de piel como alternativa a la mastectomía estándar en el cáncer de mama. *Cir Esp* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2024 Aug 26];84(4):181–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-la-mastectomia-ahorradora-piel-como-13126911>
 334. Salibian AA, Frey JD, Karp NS. Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Sep 8];8(1):11. Available from: [/pmc/articles/PMC6378251/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316378251/)
 335. Rancati AO, Angrigiani CH, Hammond DC, Nava MB, Gonzalez EG, Dorr JC, et al. Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];5(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740781/>
 336. Acea-Nebril B, García-Novoa A, Torres Díaz M, Bouzón Alejandro A, Díaz Carballada C, Conde Iglesias C, et al. Recaídas locorregionales tras mastectomías preservadoras y reconstrucción inmediata en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Aug 26];101(2):97–106. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-recaidas-locorregionales-tras-mastectomias-preservadoras-S0009739X22000288>
 337. Cho JH, Park JM, Park HS, Kim HJ, Shin DM, Kim JY, et al. Oncologic Outcomes in Nipple-sparing Mastectomy with Immediate Reconstruction and Total Mastectomy with Immediate Reconstruction in Women with Breast Cancer: A Machine-Learning Analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Aug 26];30(12):7281–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587360/>
 338. Ryu JY, Lee JH, Kim JS, Lee JS, Lee JW, Choi KY, et al. Usefulness of Incisional Negative Pressure Wound Therapy for Decreasing Wound Complication Rates and Seroma Formation Following Prepectoral Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Aug 26];46(2):633–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474573/>
 339. Sibilio A, Marongiu F, Bertozzi N, Curcio A. Commentary on: “Usefulness of Incisional Negative Pressure Wound Therapy for Decreasing Wound Complication Rates and Seroma Formation Following Prepectoral Breast Reconstruction.” *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Aug 26];45(4):1946–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666737/>
 340. Vidya R, Khosla M, Baek K, Vinayagam R, Thekkinkattil D, Laws S, et al. Prophylactic Use of Negative Pressure Wound Therapy in High-risk Patients Undergoing Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery. *Plast Reconstr*

- Surg Glob Open [Internet]. 2023 Dec 19 [cited 2024 Aug 26];11(12):E5488. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38115832/>
341. Naemonitou F, Mylvaganam S, Salem F, Vidya R. Outcome of complete acellular dermal matrix wrap with polyurethane implant in immediate prepectoral breast reconstruction. Arch Plast Surg [Internet]. 2020 [cited 2024 May 18];47(6):567. Available from: [/pmc/articles/PMC7700864/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115864/)
 342. Swisher AR, Landau MJ, Kadakia N, Holzmer SW, Kim HY. DermACELL Acellular Dermal Matrix in Oncologic Breast Reconstruction: A Cohort Study and Systematic Review. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2024 Apr 24];10(6):E4396. Available from: [/pmc/articles/PMC9208874/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39208874/)
 343. Venturi ML, Mesbahi AN, Boehmle JH, Marrogi AJ. Evaluating sterile human acellular dermal matrix in immediate expander-based breast reconstruction: a multicenter, prospective, cohort study. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Apr 24];131(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990174/>
 344. Lee KT, Mun GH. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Apr 24];23(2):600–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4873-9>
 345. Petrie K, Cox CT, Becker BC, MacKay BJ. Clinical applications of acellular dermal matrices: A review. Scars Burn Heal [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 May 23];8:205951312110383. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083065/>
 346. Alderman A, Gutowski K, Ahuja A, Gray D. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2014 [cited 2024 May 8];134(4):648e–55e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357060/>
 347. Ibrahim AMS, Koolen PGL, Ganor O, Markarian MK, Tobias AM, Lee BT, et al. Does Acellular Dermal Matrix Really Improve Aesthetic Outcome in Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction? Aesthetic Plast Surg [Internet]. 2015 Jun 22 [cited 2024 May 8];39(3):359–68. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-015-0484-x>
 348. Chang EI, Liu J. Prospective unbiased experience with three acellular dermal matrices in breast reconstruction. J Surg Oncol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Apr 24];116(3):365–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444764/>
 349. Weichman KE, Wilson SC, Weinstein AL, Hazen A, Levine JP, Choi M, et al. The use of acellular dermal matrix in immediate two-stage tissue expander breast reconstruction. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2012 May [cited 2024 May 8];129(5):1049–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544088/>
 350. Hu Y, Diao W, Wen S, Kpegah JKSK, Xiao Z, Zhou X, et al. The Usage of Mesh and Relevant Prognosis in Implant Breast Reconstruction Surgery: A Meta-analysis. Aesthetic Plast Surg [Internet]. 2024 [cited 2024 May 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438762/>

351. Zhu M, Mao J, Fang J, Chen D. Risk factors for severe complications and salvage management in direct-to-implant immediate breast reconstruction: A retrospective study. *Medicine* [Internet]. 2024 Mar 8 [cited 2024 May 18];103(10):e37365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38457600/>
352. Dikmans REG, Negenborn VL, Bouman MB, Winters HAH, Twisk JWR, Ruhé PQ, et al. Two-stage implant-based breast reconstruction compared with immediate one-stage implant-based breast reconstruction augmented with an acellular dermal matrix: an open-label, phase 4, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 May 18];18(2):251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012977/>
353. Potter S, Wilson RL, Harvey J, Holcombe C, Kirwan CC. Results from the BRIOS randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 May 18];18(4):e189. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368251/>
354. Ng TP, Loo BYK, Yong N, Chia CLK, Lohsiriwat V. Review: Implant-Based Breast Reconstruction After Mastectomy for Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Studies Comparing Use of Acellular Dermal Matrix (ADM) Versus Without ADM. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 May 27];31(5):3366–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-024-14943-4>
355. Nolan IT, Farajzadeh MM, Boyd CJ, Bekisz JM, Gibson EG, Salibian AA. Do we need acellular dermal matrix in prepectoral breast reconstruction? A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];86:251–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793198/>
356. Kong TH, Chung KJ, Kim T, Lee JH. Effect of acellular dermal matrix thickness and surface area on direct-to-implant breast reconstruction. *Gland Surg* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Aug 26];11(8):1301–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36082090/>
357. Trovo M, Durofil E, Polesel J, Roncadin M, Perin T, Mileto M, et al. Locoregional failure in early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy and adjuvant systemic therapy: which patients benefit from postmastectomy irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 May 8];83(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386375/>
358. Ohri N, Sittig MP, Tsai CJ, Hwang ESS, Mittendorf EA, Shi W, et al. Trends and variations in postmastectomy radiation therapy for breast cancer in patients with 1 to 3 positive lymph nodes: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2018 Feb 1;124(3):482–90.
359. Nahabedian MY, Momen B. The impact of breast reconstruction on the oncologic efficacy of radiation therapy: a retrospective analysis. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Apr 8];60(3):244–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443503/>
360. Ho AL, Bovill ES, Macadam SA, Tyldesley S, Giang J, Lennox PA. Postmastectomy Radiation Therapy after Immediate Two-Stage Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Jul [cited 2024 Apr 8];134(1):1e–10e. Available from:

- https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/07000/postmastectomy_radiation_therapy_after_immediate.2.aspx
361. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *Journal of Surgical Research*. 2017 Oct 1;218:108–16.
 362. Smith BD, Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, Desnyder SM, Caudle AS, et al. Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. *JAMA Surg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 17];157(6):e220631–e220631. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2791023>
 363. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 8];134(4):588–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357021/>
 364. Billig J, Jagsi R, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Pusic AL, et al. Should Immediate Autologous Breast Reconstruction be considered in Women who require Post-Mastectomy Radiation Therapy? A Prospective Analysis of Outcomes. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Apr 8];139(6):1279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2916536/>
 365. Wee CE, Younis J, Isbester K, Smith A, Wangler B, Sarode AL, et al. Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation: A Patient-Reported Outcomes Study. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Apr 24];85(S1 Suppl 1):S82–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530850/>
 366. Wilkins EG, Hamill JB, Kim HM, Kim JY, Greco RJ, Qi J, et al. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Ann Surg* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Apr 24];267(1):164–70. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/fulltext/2018/01000/complications_in_postmastectomy_breast.26.aspx
 367. János F, Gusztáv G, Csaba P, Tibor M, Éva S, István K, et al. Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: Az összeférhetőség vizsgálata. *Magy Onkol*. 2002;46(4):323–6.
 368. Mathelin C, Bruant-Rodier C. [Indications for breast reconstruction after mastectomy according to the oncological situation]. *Ann Chir Plast Esthet* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Apr 17];63(5–6):580–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245084/>
 369. Nepon H, Safran T, Reece EM, Murphy AM, Vorstenbosch J, Davison PG. Radiation-Induced Tissue Damage: Clinical Consequences and Current Treatment Options. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 May 18];35(3):181–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526866/>
 370. Awadeen A, Fareed M, Elameen AM. The Impact of Postmastectomy Radiation Therapy on the Outcomes of Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023

- Feb 1 [cited 2024 May 8];47(1):81–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879475/>
371. Lam TC, Hsieh F, Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 24];132(3):511–8. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2013/09000/the_effects_of_postmastectomy_adjuvant.1.aspx
 372. Du F, Liu R, Zhang H, Xiao Y, Long X. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 May 8];75(9):3030–40. Available from: <http://www.jprasurg.com/article/S1748681522003850/fulltext>
 373. Oliver JD, Boczar D, Huayllani MT, Restrepo DJ, Sisti A, Manrique OJ, et al. Postmastectomy Radiation Therapy (PMRT) before and after 2-Stage Expander-Implant Breast Reconstruction: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 18];55(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146506/>
 374. Zugasti A, Hontanilla B. The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Implant-based Breast Reconstruction Surgical and Satisfaction Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2024 May 8];9(11):E3910. Available from: </pmc/articles/PMC8575424/>
 375. Apte A, Walsh M, Balaji P, Khor B, Chandrasekharan S, Chakravorty A. Single stage immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix and implant: Defining the risks and outcomes of post-mastectomy radiotherapy. *The Surgeon*. 2020 Aug 1;18(4):202–7.
 376. Allué Cabañuz M, Arribas del Amo MD, Navarro Barlés A, Guemes Sanchez AT. Influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata posmastectomía ahorradora de piel. ¿Afecta igual antes que después? *Cir Esp*. 2019 Mar 1;97(3):156–61.
 377. Guay E, Cordeiro E, Roberts A. Young Women with Breast Cancer: Chemotherapy or Surgery First? An Evaluation of Time to Treatment for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 May 8];29(4):2254–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837134/>
 378. Seth I, Bulloch G, Jennings M, Seth N, Gracias D, Hunter-Smith DJ, et al. The effect of chemotherapy on the complication rates of breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 8];82:186–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182249/>
 379. Hart SE, Brown DL, Kim HM, Qi J, Hamill JB, Wilkins EG. Association of Clinical Complications of Chemotherapy and Patient-Reported Outcomes After Immediate Breast Reconstruction. *JAMA Surg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 18];156(9):847–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160601/>

380. Dolen UC, Law J, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Breast reconstruction is a viable option for older patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 29];191(1):77–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609642/>
381. Oh E, Chim H, Soltanian HT. The effects of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy on the surgical outcomes of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Aug 26];65(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633392/>
382. Varghese J, Gohari SS, Rizki H, Faheem I, Langridge B, Kümmel S, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 18];55:55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341706/>
383. Jonczyk MM, Fisher CS, Babbitt R, Paulus JK, Freund KM, Czerniecki B, et al. Surgical predictive model for breast cancer patients assessing acute postoperative complications: the Breast Cancer Surgery Risk Calculator. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Aug 26];28(9):5121. Available from: [/pmc/articles/PMC8355048/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341706/)
384. O'Neill AC, Murphy B, Bagher S, Al Qahtani S, Hofer SOP, Zhong T. Predicting Complications in Immediate Alloplastic Breast Reconstruction: How Useful Is the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator? *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Aug 26];139(3):532–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28234815/>
385. Luce EA, Pierce CE. Lack of Validity of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database for Alloplastic Immediate Postmastectomy Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 Sep 8 [cited 2024 Aug 26];136(3):296e–300e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313833/>
386. Angarita FA, Dossa F, Hermann N, McCreedy DR, Cil TD. Does timing of alloplastic breast reconstruction in older women impact immediate postoperative complications? An analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) database. *Breast* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Aug 26];48:58–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526955/>
387. Nickel KB, Myckatyn TM, Lee CN, Fraser VJ, Olsen MA. Individualized Risk Prediction Tool for Serious Wound Complications After Mastectomy With and Without Immediate Reconstruction. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Aug 26];29(12):7751–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831524/>
388. Khavanin N, Kim JYS, Davila AA, Ver Halen JP, Mlodinow AS, Bethke KP, et al. Abstract 46: The BRA Score: Creating a General Risk Calculator for Breast Reconstruction Outcomes. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Aug 26];133(3 Suppl):56–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942157/>

389. Blough JT, Vu MM, Qiu CS, Mlodinow AS, Khavanin N, Fine NA, et al. Beyond 30 Days: A Risk Calculator for Longer Term Outcomes of Prosthetic Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2018 [cited 2024 Aug 26];6(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656128/>
390. Martin S, Turner E, Nguyen A, Thornton B, Nazerali RS. An Evaluation of the Utility of the Breast Reconstruction Risk Assessment Score Risk Model in Prepectoral Tissue Expander Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Aug 26];84(5S Suppl 4):S318–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187065/>
391. Khavanin N, Qiu CS, Mlodinow AS, Vu MM, Dorfman RG, Fine NA, et al. External validation of the breast reconstruction risk assessment calculator. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Aug 26];70(7):876–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539245/>
392. Oleck NC, Biswas S, Shammass RL, Naga HI, Phillips BT. An Ounce of Prediction is Worth a Pound of Cure: Risk Calculators in Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2022 May 13 [cited 2024 Aug 26];10(5):e4324. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35702532/>
393. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Sep 10];12(3):171. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35702532/>
394. Victoria M, Marie B, Dominique R, Caroline A, Marc-Karim BD, Julien M, et al. Breast reconstruction and quality of life five years after cancer diagnosis: VICAN French National cohort. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 17];194(2):449–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608713/>
395. Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Ann Surg* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Apr 17];247(6):1019–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18520230/>
396. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 17];27(4):534–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-020-01076-1>
397. Avino A, Răducu L, Brîndușe LA, Jecan CR, Lascăr I. Timing between Breast Reconstruction and Oncologic Mastectomy—One Center Experience. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 May 18];56(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187065/>
398. Fiorentino L, Rissling M, Liu L, Ancoli-Israel S. The symptom cluster of sleep, fatigue and depressive symptoms in breast cancer patients: Severity of the problem and treatment options. *Drug Discov Today Dis Models* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 17];8(4):167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187065/>

399. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2000 [cited 2024 May 17];26(1):17–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10718173/>
400. Anbiyaiee A, Abouali Galeh Dari M, Anbiyaee O, Anbiyaiee A. Breast Reconstruction after Mastectomy in Women with Breast Cancer: A Systematic and Meta-Analysis Review. *World J Plast Surg* [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 May 17];9(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190584/>
401. Sousa H, Castro S, Abreu J, Pereira MG. A systematic review of factors affecting quality of life after postmastectomy breast reconstruction in women with breast cancer. *Psychooncology* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 May 17];28(11):2107–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418500/>
402. Rocío Jara C, Claudia Albornoz G, María Valdés R, Patricio Andrades C, Cristian Erazo C, Stefan Danilla E, et al. Evaluation of results in breast reconstruction from the patient's perspective: Transcultural validation of breast q reconstruction module. *Rev Cir (Mex)* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 29];72(2):126–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340755786_Traduccion_y_adaptacion_transcultural_al_espanol_castellano_del_instrumento_Breast-QR_modulo_reconstruccion_mamaria
403. Alshammari SM, Aldossary MY, Almutairi K, Almulhim A, Alkhazmari G, Alyaqout M, et al. Patient-reported outcomes after breast reconstructive surgery: A prospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 18];39:22–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899456/>
404. Cereijo-Garea C, Pita-Fernández S, Acea-Nebril B, Rey-Villar R, García-Novoa A, Varela-Lamas C, et al. Predictive factors of satisfaction and quality of life after immediate breast reconstruction using the BREAST-Q®. *J Clin Nurs* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 May 29];27(7–8):1464–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396899/>
405. Smith BD, Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, Desnyder SM, Caudle AS, et al. Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. *JAMA Surg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 17];157(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35808558/>
406. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 17];27(4):534–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162181/>
407. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 May 17];4(2):157–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825844/>

408. Pusic AL, Klassen A, Cano SJ, Kerrigan CL. Validation of the breast evaluation questionnaire. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 May 17];120(1):352–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572594/>
409. Liu LQ, Branford OA, Mehigan S. BREAST-Q Measurement of the Patient Perspective in Oncoplastic Breast Surgery: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 23];6(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254830/>
410. Sungkar A, Yarso KY, Nugroho DF, Wahid DI, Permatasari CA. Patients' Satisfaction After Breast Reconstruction Surgery Using Autologous versus Implants: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 May 23];25(4):1205–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38679979/>
411. Fan KL, Song DH. Autologous vs Prosthetic Breast Reconstruction: Where Do We Stand? *JAMA Surg* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 May 23];153(10):899–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926098/>
412. Ménez T, Michot A, Tamburino S, Weigert R, Pinsolle V. Multicenter evaluation of quality of life and patient satisfaction after breast reconstruction, a long-term retrospective study. *Ann Chir Plast Esthet* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Aug 26];63(2):126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847440/>
413. Colakoglu S, Khansa I, Curtis MS, Yueh JH, Ogunleye A, Haewyon C, et al. Impact of complications on patient satisfaction in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Aug 26];127(4):1428–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460651/>
414. Nelson JA, Chu JJ, McCarthy CM, Stern CS, Shamsunder MG, Pusic AL, et al. BREAST-Q REACT: Clinical Reference Values for the BREAST-Q in Post-mastectomy Breast Reconstruction Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 May 23];29(8):5280–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-022-11521-4>
415. Kim M, Gilliland JL, Parnes MF, Bruce C, Stern CS, Allen RJ, et al. BREAST-Q REACT: Qualitative Assessment of the Design, Functionality, and Clinical Utility of a New Score Interpretation Tool. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570377/>
416. Kim M, Gilliland JL, Parnes MF, Bruce C, Stern CS, Allen RJ, et al. BREAST-Q REACT: Qualitative Assessment of the Design, Functionality, and Clinical Utility of a New Score Interpretation Tool. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024 Apr 3 [cited 2024 May 23];1–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-024-15185-0>
417. Martínez-Pérez JL, Pascual-Dapena A, Pardo Y, Ferrer M, Pont À, López MJ, et al. Validation of the Spanish electronic version of the BREAST-Q questionnaire. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Aug 26];49(8):1417–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179146/>
418. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Demakis J, Aust JB, et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: the first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. *National VA Surgical Quality*

- Improvement Program. *Ann Surg* [Internet]. 1998 Oct [cited 2024 Aug 26];228(4):491–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9790339/>
419. Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Jonasson O, Jones RS, Campbell DA, et al. The patient safety in surgery study: background, study design, and patient populations. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Aug 26];204(6):1089–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544068/>
 420. Lovrics P, Hodgson N, O'Brien MA, Thabane L, Cornacchi S, Coates A, et al. Results of a surgeon-directed quality improvement project on breast cancer surgery outcomes in South-Central Ontario. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Aug 26];21(7):2181–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595798/>
 421. Temple-Oberle C, Shea-Budgell MA, Tan M, Semple JL, Schrag C, Barreto M, et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 May 18];139(5):1056e–71e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445352/>
 422. Clark RC, Alving-Trinh A, Becker M, Leach GA, Gosman A, Reid CM. Moving the needle: a narrative review of enhanced recovery protocols in breast reconstruction. *Ann Transl Med* [Internet]. 2023 Dec 20 [cited 2024 May 18];11(12):414–414. Available from: <https://atm.amegroups.org/article/view/115917/html>
 423. Ter Stege JA, Woerdeman LAE, Hahn DEE, Van Huizum MA, Van Duijnhoven FH, Kieffer JM, et al. The impact of an online patient decision aid for women with breast cancer considering immediate breast reconstruction: study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2024 May 29];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426772/>
 424. Sowa Y, Inafuku N, Tsuge I, Yamanaka H, Katsube M, Sakamoto M, et al. Development and implementation of a decision aid for post-mastectomy breast reconstruction for Japanese women with breast cancer: a field-testing study. *Breast Cancer* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 29];30(4):570–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36934211/>
 425. Partridge AH, Norris VW, Blinder VS, Cutter BA, Halpern MT, Malin J, et al. Implementing a breast cancer registry and treatment plan/summary program in clinical practice: a pilot program. *Cancer* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Aug 26];119(1):158–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23197186/>
 426. Zhong T, Quong WL, Cheng T, Kerrebijn I, Butler K, Hofer SOP, et al. Preconsultation Educational Group Intervention Can Address the Knowledge Gap in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 May 29];86(6):695–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252432/>
 427. Stacey D, Lewis KB, Smith M, Carley M, Volk R, Douglas EE, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2024 Jan 29 [cited 2024 May 29];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38284415/>

11. Anexos

Anexo I: Adaptación online del cuestionario BREAST – Q sobre reconstrucción de mama. QR de acceso al cuestionario.



Anexo II: Autorización de comité de ética.

AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
--

COMISIÓN DE EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN (CETI)
 ÁREA VI-VEGA MEDIA DEL SEGURA DEL SERVICIO MURCIANO DE SALUD

I N F O R M A: Que se ha solicitado la autorización para realizar un estudio de investigación en el Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer por parte del Investigador Principal investigador Dr. Francisco José RAMOS SOLER, F.E.A. Cirugía General y Aparato Digestivo. Tutor Académico: Dr. José AGUILAR JIMÉNEZ, F.E.A. Cirugía General y Aparato Digestivo del Área VI. El título de estudio es: "Factores de riesgo de mal pronóstico tras cirugía reconstructiva de la mama tras mastectomía", Código-CETI: 32/23.

Una vez revisada la documentación enviada, se comprueba que se cumplen los siguientes requisitos:

- El protocolo de estudio cuenta con el rigor metodológico adecuado a los objetivos de la investigación.
- Se garantiza la confidencialidad de los datos y custodia de la información. Firma cláusula de confidencialidad.
- Se garantiza la idoneidad de la información al paciente, verificando la hoja de información al paciente y su autorización para participar en el estudio.

Por todo lo anteriormente expuesto **informo que el estudio es viable en todos sus términos**. Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide este informe que autoriza a realizar dicha investigación.

En Murcia a 11 de diciembre de 2023

Fdo. : Jesús Leal Llopis
 Vice-Presidente Comisión Evaluación
 Trabajos de Investigación Área VI



Anexo III: flujo de trabajo propuesto en este estudio para el protocolo “Reconstrucción de mama” en nuestro medio para pacientes fumadoras. RP: Reconstrucción protésica.

