



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
MEDICINA INTERNA**

**AUTOANTICUERPOS Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD HUMANA POR ADYUVANTES**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. DANNA MARIA PEÑA HERRERA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. GABRIEL MEDRANO RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS -----	3
ABREVIATURAS -----	4
LISTA DE TABLAS -----	5
LISTA DE FIGURAS -----	5
RESUMEN -----	6
INTRODUCCIÓN -----	8
Marco de referencia y antecedentes	8
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Hipótesis	18
Objetivos	19
1. Objetivo general	19
2. Objetivos específicos	19
MATERIAL Y MÉTODOS -----	20
Tipo de estudio	20
Población	20
Tamaño de la muestra	20
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	20
Variables	21
Análisis estadístico	26
Aspectos éticos y bioseguridad	27
Relevancia y expectativas	28
Recursos necesarios	28
RESULTADOS -----	29
DISCUSIÓN -----	37
CONCLUSIONES -----	39
REFERENCIAS -----	40

AGRADECIMIENTOS

“Cuando la gratitud es tan absoluta las palabras sobran”. Álvaro Mutis.

A mi familia, por su apoyo, comprensión, amor incondicional y confianza.

A mi tutor de tesis por su confianza, dedicación y apoyo.

ABREVIATURAS

EHA	Enfermedad humana por adyuvantes
AAN	Anticuerpos antinucleares
GWS	Gulf war síndrome
PON1	Paraoxonasa-1
VHA	Virus de Hepatitis A
ASIA	Síndrome autoinmune inducido por adyuvantes
LES	Lupus eritematoso sistémico
VHB	Virus de Hepatitis B
VPH	Virus papiloma humano
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
EITC	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

LISTA DE TABLAS

- **Tabla 1.** Operacionalización de las variables
- **Tabla 2.** Cronograma de actividades
- **Tabla 3.** Características demográficas de la población
- **Tabla 4.** Distribución de frecuencia de tipo de sustancia infiltrada
- **Tabla 5.** Distribución de frecuencia de manifestaciones clínicas
- **Tabla 5.** Correlaciones entre la presencia de anticuerpos y las manifestaciones clínicas.

LISTA DE FIGURAS

- **Figura 1.** Esquema simplificado con los principales mecanismos propuestos que pueden estar involucrados en el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. Tomado de Belkis Ferrer-Cosme. (4).
- **Figura 2.** Esquema procedimientos

RESUMEN

Introducción: El desarrollo de una enfermedad autoinmune depende de diversos elementos, como la predisposición genética, factores ambientales y regulación de la respuesta inmune. Respecto a ésta última, es primordial conocer el papel que desempeñan los adyuvantes, las cuales son sustancias que intensifican la respuesta inmune hacia un antígeno. Dentro de los más comunes, se encuentra el hidróxido de aluminio, así como el silicón, que ha sido utilizado para la elaboración de diversos dispositivos médicos, prótesis articulares e implantes mamarios; a pesar de su probada eficacia y seguridad, una posible asociación entre el silicón infiltrado en tejidos blandos y el desarrollo de enfermedades autoinmunes ha sido descrita desde hace varias décadas, denominando a esta condición como “enfermedad humana por adyuvantes”, la cual puede ocasionar manifestaciones heterogéneas, como mialgias, artralgias, fiebre, rigidez matinal, cefalea, xeroftalmía, sequedad de boca, fatiga, deterioro cognitivo, depresión, hasta una variedad de enfermedades de tejido conectivo como artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo o fibromialgia entre otras. **Justificación:** En algunos pacientes, se ha observado la presencia de anticuerpos positivos, sin embargo, la causalidad entre la exposición a adyuvantes y el posterior desarrollo de enfermedades autoinmunes aún no se encuentra completamente establecida. **Objetivo:** Describir la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) en los pacientes con Enfermedad humana por adyuvantes de la clínica de tejido conectivo del servicio de Reumatología del Hospital General de México y asociar este patrón de los AAN a las manifestaciones clínicas de los pacientes con EHA. **Metodología:** estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y transversal con medidas de tendencia central, y para la correlación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos antinucleares se realizó regresión logística. **Resultados:** Se encontró relación significativa entre la presencia de AAN, factor reumatoide y anticuerpos anti-ADN con la presencia de algunas manifestaciones clínicas como artritis y dolor articular y muscular. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestro estudio establecen una relación entre la presencia de manifestaciones clínicas y la presencia de marcadores de autoinmunidad, lo cual podría llegar a ser útil no solo para la valoración integral de

nuestros pacientes, sino para predecir la presencia de manifestaciones clínicas basados en estudios bioquímicos; además de la relación que podría existir entre la presencia de éstos marcadores y enfermedades autoinmunes claramente establecidas.

Palabras clave:

Enfermedad humana por adyuvantes, enfermedad autoinmune, anticuerpos.

AUTOANTICUERPOS Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HUMANA POR ADYUVANTES

ANTECEDENTES

El desarrollo de una enfermedad autoinmune está determinado por diversos elementos, dentro de los cuales destacan la predisposición genética, los factores ambientales y la regulación de la respuesta inmune. En cuanto a ésta última, es primordial tener en cuenta el papel que desempeñan los adyuvantes (del latín *adjuvare*, ayudar), las cuales son sustancias de estructura química diversa que tienen la capacidad de intensificar la respuesta inmune hacia un antígeno y que en condiciones particulares, pueden inducirla por sí mismas (1). El efecto adyuvante se logra a través de mecanismos que involucran tanto las vías inmunes innatas como las adaptativas; éstas logran aumentar la respuesta inmune innata mediante la imitación de moléculas evolutivamente conservadas, como los residuos de ADN metilados y la unión de éstas a receptores tipo Toll, reforzando la acción de las células presentadoras de antígenos y produciendo liberación de citoquinas inflamatorias por los mastocitos y los linfocitos T. Los receptores tipo Toll 2 y 6 se han asociado al desarrollo de trastornos autoinmunitarios, ya que estimulan segundos mensajeros intracelulares como MyD88, IRAK1 los cuales son inductores de mediadores humorales y celulares capaces de inducir la inmunidad adquirida (2).

INMUNOPATOGENIA EN EHA

Muchas sustancias más allá de las vacunas, como parafina líquida, silicón, acrilamida, ácido hialurónico y metacrilato cuentan con propiedades adyuvantes. Las sustancias adyuvantes se han clasificado según su origen, mecanismos de acción y propiedades fisicoquímicas; las clasificaciones más utilizadas son las de O'Hagan y Valiante, las cuales se basan en aspectos funcionales. La clasificación de Schijns las divide en: moléculas facilitadoras de la presentación de antígenos, moléculas facilitadoras de la coestimulación y moléculas facilitadoras de la polarización hacia linfocitos Th1/Th2. Éstos compuestos habitualmente se utilizan con diversos propósitos: forman parte de vacunas humanas con el fin de potenciar la memoria inmunológica, para producir anticuerpos poli y monoclonales, se usa como herramientas para estudiar la respuesta inflamatoria y obtener modelos de autoinmunidad y finalmente, hacen parte de sustancias que son utilizadas con fines estéticos.(3) (4). El hidróxido de aluminio se utiliza en vacunas humanas desde 1926 y ha sido considerado

seguro por muchos años; sin embargo, estudios recientes han puesto en evidencia su toxicidad, así como posibles vínculos con fenómenos autoinmunes, lo cual ha motivado la búsqueda de nuevos adyuvantes (3)(4). El silicón se utiliza ampliamente para la elaboración de implantes médicos, dispositivos médicos como los lentes intraoculares, válvulas cardíacas artificiales, prótesis articulares e implantes mamarios (4). Dicho material puede actuar como un adyuvante inmunológico, potenciando la respuesta inmune específica de antígeno y se puede diseminar en los ganglios linfáticos, pulmones, hígado y otros tejidos, lo cual conduce a una activación de linfocitos T y B, llevando a la producción de anticuerpos IgG y células Th1 / Th17 en la cápsula de silicona. También puede inducir la respuesta inmunogénica a través de reacciones cruzadas con glucosaminoglicanos y moléculas que contienen silicona encontradas en el tejido conectivo a pesar de su probada eficacia y seguridad, una posible asociación entre el silicón y el desarrollo de enfermedades autoinmunes se ha descrito (1).

Uno de los factores más relevantes en la susceptibilidad a desarrollar un fenómeno autoinmune es el factor genético. Entre los genes que están mayormente implicados en fenómenos autoinmunes están los pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad. Existen reportes de asociación de ciertos haplotipos *HLA* con enfermedades autoinmunes, por ejemplo el *HLA-B27* con enfermedades como la espondilitis anquilosante y, en el caso del ASIA, se han observado mayores riesgos en personas portadoras de *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRw53*, *HLA DQB1*, *HLA-DQ2*, *HLA-DQA1*0102.3*. (4) También se han descrito asociaciones de fenómenos autoinmunes con polimorfismos en el gen que codifica el *CTLA-4* (del inglés *cytolytic T lymphocyte-associated antigen*), un regulador negativo en la activación de linfocitos T, en la familia de proteínas TIM (del inglés *T cell immunoglobulin and mucin-domaincontaining*) y en el gen *AIRE* (del inglés *autoimmune regulator*), que participa en la presentación de autoantígenos durante el proceso de tolerancia central en el timo para la delección de linfocitos T autorreactivos, cuyo defecto puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes multisistémicas, asociadas a trastornos en el funcionamiento de linfocitos con función supresora del fenotipo CD4 + CD25 + FoxP3 o células T reguladoras.

(3)

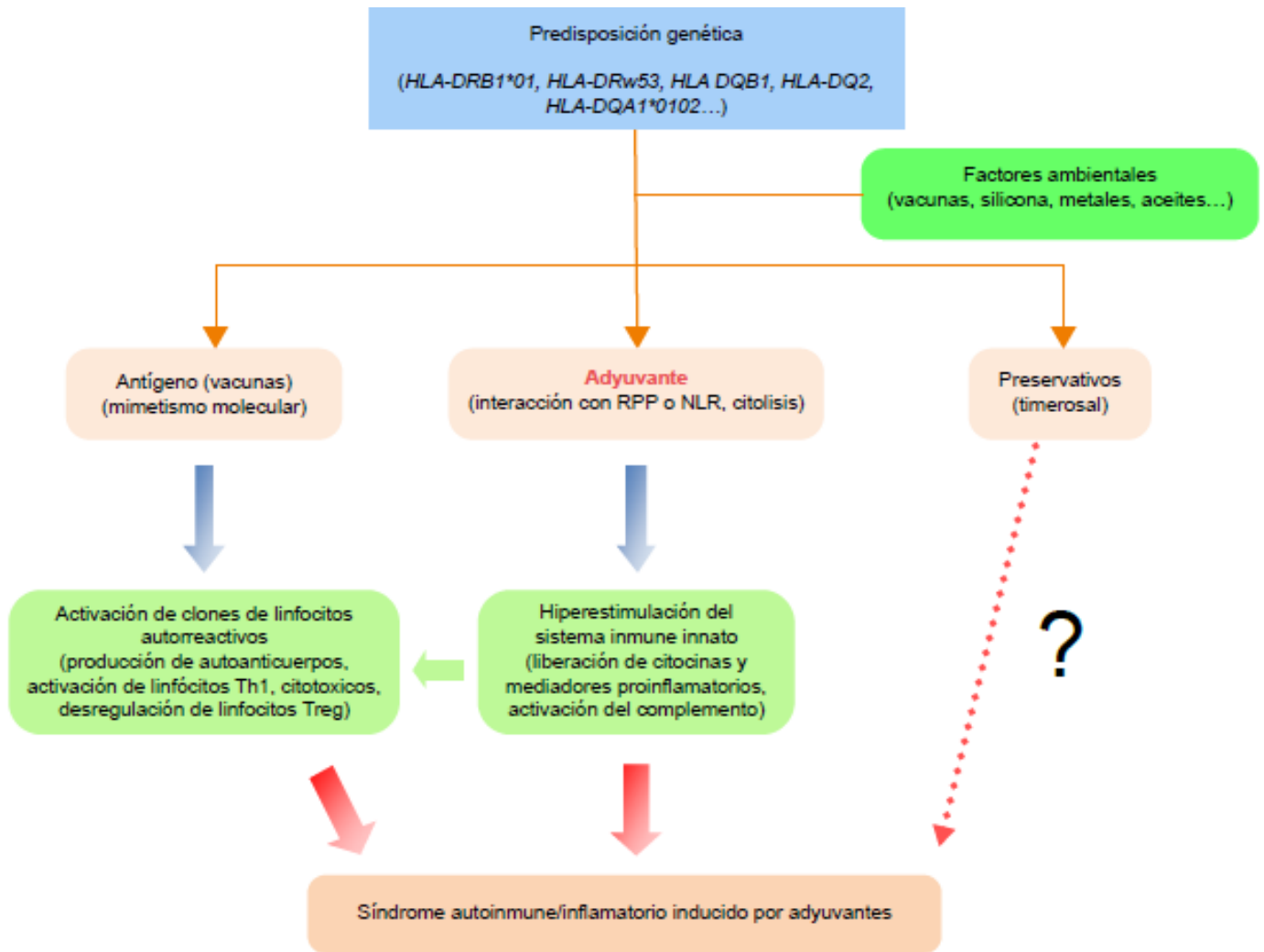


Figura 1. Esquema simplificado con los principales mecanismos propuestos que pueden estar involucrados en el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. Tomado de Belkis Ferrer-Cosme. (4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EHA

Por primera vez en 1964, Miyoshi *et al.*, describió una posible asociación entre las sustancias adyuvantes y el desarrollo de manifestaciones clínicas y enfermedades autoinmunes, denominando a esta condición como “enfermedad humana por adyuvantes”, desde entonces se han reportado numerosas series de casos de trastornos autoinmunes granulomatosos y sistémicos relacionados con el uso del silicón en implantes. (4) El silicón puede actuar como un adyuvante inmunológico, potenciando la respuesta inmune específica; incluso puede migrar por vía linfática, pulmones, hígado y otros tejidos, lo cual conduce a una activación de linfocitos T y B, llevando a la producción de anticuerpos IgG y células Th1 / Th17 (1). Al

conjunto de manifestaciones clínicas relacionadas con los implantes de silicón se le ha denominado '*siliconosis*', y se caracteriza por mialgias, artralgias, fiebre, rigidez matutina, cefalea, xeroftalmía, diversas manifestaciones dermatológicas, fatiga anormal, deterioro cognitivo, depresión, entre otras; incluso la ruptura de éstos implantes desencadena fragmentación de elastómeros y fibrosis capsular (2)(3).

También conocido como GWS (del inglés Gulf war syndrome), su nombre surge de la observación de varios casos de veteranos de la guerra del Golfo Pérsico que recibieron múltiples vacunaciones en un corto periodo de tiempo y manifestaron fatiga crónica asociada a otras manifestaciones clínicas, como fibromialgias y miofascitis macrofágica. El esquema de inmunización incluyó la vacuna contra el ántrax adyuvada con hidróxido de aluminio y escualeno, y se postularon como posibles mecanismos el desarrollo de anticuerpos contra escualeno, la exposición concomitante a sustancias tóxicas y el estrés. También se ha planteado la posibilidad de un efecto adyuvante con una estimulación tipo Th2 prolongada. Hasta el momento, ningún mecanismo ha sido confirmado, por lo que la patogénesis del GWS continúa bajo escrutinio. Un estudio realizado en veteranos que padecían GWS evidenció que tenían niveles bajos de la enzima paraoxonasa-1 (PON1). El gen que regula la PON1 hace que algunas personas sean más sensibles a los insecticidas y posiblemente a agentes neurotóxicos. Coincidentemente, los efectos de neurotoxicidad de los pesticidas son similares a los descritos en el GWS. En este sentido, el polimorfismo PON1 podría contribuir de manera importante a la susceptibilidad genética para padecer este síndrome.(4)

La miofascitis macrofágica es una reacción rara que fue reportada por primera vez en Francia en 1998 por Gherardi. Posteriormente, este mismo autor determinó que este cuadro clínico era causado por vacunas adyuvadas con hidróxido de aluminio. Esta reacción se describe como un infiltrado de macrófagos que contienen acumulaciones citoplasmáticas de cristales de aluminio entre las fibras del músculo deltoides y se asocia a otras manifestaciones sistémicas, como fatiga crónica y dolores musculares, en personas que han sido inmunizadas repetidamente con vacunas que contienen hidróxido de aluminio, tales como antihepatitis A (VHA), antihepatitis B (VHB) y toxoide tetánico. La rareza de esta reacción puede estar condicionada por una susceptibilidad genética que se ha asociado a personas que portan el gen HLA-DRB1*01.(5)(6)

Existen numerosos informes de sospechas de asociación entre manifestaciones autoinmunes postvacunales. En ellos se propone una relación causal, pero varios estudios epidemiológicos no han confirmado esta asociación, lo cual ha generado un intenso debate sobre este tema. Existen diversos modelos de enfermedades autoinmunes, inducidos en animales de laboratorio, por inmunización con antígenos obtenidos de sus propios tejidos formulados con adyuvantes. De igual modo, se ha descrito la expresión de enfermedades autoinmunes o de autoanticuerpos en animales genéticamente sensibles, luego de la aplicación de determinadas vacunas. Es interesante notar que es posible la inducción de reacciones y enfermedades autoinmunes, con la inoculación en animales susceptibles de adyuvantes sin la presencia de antígenos, como ocurre con los biomodelos clásicos de lupus inducido por pristane y artritis inducida por medio del adyuvante completo de Freund. Estos y otros modelos han sido propuestos como pruebas de concepto para el estudio de los mecanismos involucrados en la EHA.

EHA Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Balk et al. Así como otros autores, describieron la posible asociación entre los implantes de silicón y una variedad de enfermedades de tejido conectivo como la artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, fibromialgia, esclerodermia, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, entre otras (5)(6)(7) . En 2011, Shoenfeld y Agmon-Levin propusieron una nueva entidad denominada síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA), en la cual está incluidas distintas entidades como la enfermedad humana por adyuvantes (EHA). En la descripción de estas enfermedades los autores describen las características clínicas directamente a la estimulación prolongada de la respuesta inmune por adyuvantes; las cuales se acompañan de signos, síntomas y características bioquímicas característicos de enfermedades autoinmunes (8).

Recientemente, Vera-Lastra et al. reportaron 50 casos de mujeres con EHA relacionado con la inyección de materiales extraños, principalmente aceite mineral o silicón, se presentaron 30 pacientes con manifestaciones autoinmunes no específicas, mientras que 20 cumplieron criterios para enfermedades autoinmunes definidas (9). En el 2008 y en el 2012, Alijotas-Reig et al, reportaron una serie de casos relacionados con implante de biomoléculas diferentes de silicón y parafina, a los que denominaron *enfermedad humana por adyuvantes-like* (10).

El ácido hialurónico, biomaterial de relleno facial más utilizado, induce reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, algunas de las cuales cumplen criterios para EHA. El mismo autor documentó una serie de 25 pacientes que desarrollaron reacciones inmunitarias tardías, 5 de los 25 pacientes tuvieron síntomas clínicos compatibles con EHA. Y en una serie de 25 casos prospectivos de pacientes inyectados con implantes de polialquilimida encontró reacciones inflamatorias adversas y manifestaciones sistémicas o distantes compatibles con EHA: nódulos en 24 casos y manifestaciones sistémicas o distantes compatibles con ASIA en 5, incluyendo paniculitis en las piernas, artritis, livedo reticularis, cirrosis biliar, neumonitis y vasculitis (11).

Recientemente, Watad et al, realizaron un análisis descriptivo de 300 pacientes con EHA, encontrando una prevalencia mayor en mujeres (86,7%), 20,3% de los pacientes tenían susceptibilidad autoinmune, el adyuvante fue silicona en 17,5% y otros materiales cosméticos en 38,8%; la manifestación clínica más frecuente fue artralgiás (61%), síndrome de fatiga crónica (59%), mialgias (49%), trastornos del sueño (37%) y fiebre (34%); se identificó enfermedad indiferenciada del tejido conectivo en 26% de los pacientes, fibromialgia en 15,6%, y lupus eritematoso sistémico y otras entidades en 13%. Además, dentro de los hallazgos bioquímicos, los anticuerpos anti-nucleares fueron positivos en 51,7%, factor reumatoide en 8%, anticuerpos anti-Sm en 14 pacientes y anticuerpos anti-DNA en 12 pacientes.(12) En el año 2017, Alijotas-Reig , publicó un análisis de 45 casos con EHA, de los cuales 51,11% estaban relacionados con biomateriales cosméticos, 42,2% implantes mamarios de silicona, 24% implantes de silicona en otras localizaciones, y 11,1% amalgamas dentales; el tiempo promedio entre la exposición al biomaterial y el inicio de los síntomas fue 70,6 meses, se reportó tiroiditis autoinmune en 13 pacientes, paniculitis en 11 pacientes, síndrome de Sjogren, poliartritis seropositiva, sarcoidosis, esclerosis sistémica y vasculitis leucocitoclástica en 3 pacientes, esclerodermia localizada, síndrome Guillain-Barré y Enfermedad de Chron en 1 paciente, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa y lupus eritematosos sistémico en 1 paciente. El síntoma más frecuente fue artralgiás en 84,4%, debilidad 66,6%, mialgia 50%, eritema a 55,5% y artritis en 44,4%. Los anticuerpos anti-nucleares fueron positivos en 80%, hubo hipergammaglobulinemia en 51,11%, DHL elevada en 35,5%, y anticuerpos anti-Ro positivos en 28,8%. También se realizó identificación de HLA en 25 de los 45 casos, y en 10 de éstos se identificó HLA-B*8 y HLA-DRB1*03. (13) En

10 pacientes se realizó retiro quirúrgico del material implantado, observando mejoría clínica en 60% de éstos (2).

El desarrollo de lupus eritematoso sistémico (LES) después de la exposición a diversos adyuvantes como el virus de Hepatitis B (VHB) y estreptococos de las las vacunas se han descrito en muchos casos y series, así como en animales modelos. (7) Soldevilla et al. describió un caso de una mujer de 58 años con LES en remisión clínica prolongada que ingresó en el hospital debido a un brote severo de su enfermedad con puntaje SLEDAI de 15, tres meses después de dos dosis de la vacuna contra el virus de papiloma humano (VPH). (8) Otro caso similar de un brote de LES en una mujer de 17 años que completó dos dosis de vacuna contra VPH, dos meses después de la vacunación, el paciente desarrolló artralgia, erupciones cutáneas pruriginosas, proteinuria, velocidad de sedimentación (VSG) y proteína C reactiva (PCR) elevadas, bajos niveles de suero de complemento C3 y C4 y altos títulos de ANA y anticuerpos anti-DNA. La biopsia de riñón mostró nefritis lúpica clase III. (9) Hess y col. también informó una erupción en dos de 109 pacientes con LES inmunizados con la vacuna contra influenza A. Se ha descrito elevación de anticuerpos anti-ADN en ratones MRL después de la implantación de silicona gel en comparación con los animales de control, y los títulos del factor reumatoide se incrementaron modestamente en el modelo implantado de ratones propensos al lupus (MRL-lpr /ratones lpr) . Se ha descrito que la inmunización de modelo de ratones con lupus (NZB / WF1) con HBV indujo una aceleración de la enfermedad renal, manifestado por elevación de anticuerpos anti-ADN, inicio temprano de proteinuria, daño histológico y depósito de Antígeno contral el virus de hepatitis B en el riñón. (9)

Un estudio realizado por O'Hanlon et al. Evidenció que los pacientes que desarrollaron miopatía inflamatoria tras recibir implantes de silicona tuvieron mayor frecuencia de HLA-DQA1*0102 y decrecida frecuencia del factor de riesgo asociado a miositis: DRB1*0301, así como a su alelo relacionado DQA1*0501. De igual modo, estos autores citan otro estudio en pacientes caucásicos con esclerodermia e implantes de silicona que mostraron asociaciones significativas con los genes HLA-DQ2 y HLA-DRw53. Estos resultados evidencian que las personas susceptibles a desarrollar fenómenos autoinmunes por exposición a silicona difieren inmunogenéticamente del resto de la población. (4)

Se ha descrito la presencia de anticuerpos antinucleares en 20% de los pacientes, así como anticuerpos anti-DNA, anti-Scl-70, anticardiolinas, anti-CCP, crioglobulinas, y ANCA. (14) La

enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC), es una entidad particularmente interesante en el contexto del EHA, ya que pueden presentar características clínicas similares y se diferencian por tener anticuerpos anti-nucleares positivos.

La enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, es una entidad particularmente interesante en el contexto del Síndrome autoinmune inflamatorio relacionado con adyuvantes, ya que pueden presentar características clínicas similares y se diferencian por tener anticuerpos anti-nucleares positivos. Recientemente, Scanzi et al, describió una frecuencia de 89% de diagnóstico de EHA, en los pacientes con EITC versus 57% en los casos controles, 64% habían sido expuestos a adyuvantes mayores (silicona y vacunas), la exposición tanto a adyuvantes mayores como menores fue mayor en los pacientes con EITC comparada con los sujetos controles, además de prevalencia de 30% de anticuerpos positivos anti-glicoproteína B2 en los pacientes expuestos a vacuno antitetánica y 98,8% positividad de anticuerpos anti-nucleares, sugiriendo que EHA y la EITC son dos entidades relacionadas en el mosaico de la autoinmunidad (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad humana por adyuvantes (EHA) es una patología poco entendida desde el punto de vista patogénico, su presentación es heterogénea, algunos pacientes desarrollan manifestaciones clínicas difusas y otros desarrollan enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sin embargo se desconoce si el desarrollo de AAN influencia las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con EHA.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad humana por adyuvantes (EHA) tiene una etiopatogenia muy compleja, con desenlaces variables, las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, desde manifestaciones musculoesqueléticas leves hasta fenómenos inflamatorios intensos en donde están involucrados procesos autoinmunes que potencialmente podrían desencadenar una enfermedad sistémica autoinmune del tejido conectivo, sin embargo hoy en día establecer causalidad ha sido difícil. La presencia de anticuerpos positivos en éstos pacientes se ha asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes, por lo cual en éste momento es importante documentar si la presencia de AAN está directamente relacionada con el tipo de manifestaciones clínicas en esta entidad.

HIPÓTESIS

Si los AAN son un marcador de autoinmunidad, entonces los pacientes con infiltración de sustancias modelantes o con EHA, desarrollaran manifestaciones clínicas de una enfermedad autoinmune del tejido conectivo.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la presencia de AAN en los pacientes con EHA de la clínica de tejido conectivo del servicio de reumatología del Hospital General de México.

Objetivos específicos

Asociar el patrón de AAN a las manifestaciones clínicas de los pacientes

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y transversal

Población

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con el diagnóstico de EHA de la clínica de tejido conectivo del servicio de reumatología del HGM

Tamaño de la muestra

Calculo del tamaño de la muestra para una población desconocida

$$N \left[\frac{Z \cdot S}{E} \right]^2$$

Nivel Confianza= 0.95

F(Z)= 0.975

Z=1.96

S=100

E=20

n= 96.04

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EHA y que tengan información completa.

Criterios de exclusión:

Expedientes incompletos en donde no se puedan obtener datos.

Periodo de estudio:

Desde 01 de Julio de 2018 a 31 de Mayo de 2019.

DEFINICION DE LA VARIABLES

Independientes: Edad, género, talla, peso

Dependientes: Dolor, eritema local, inflamación local, fiebre, artralgias, artritis, enfermedad autoinmune.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidad de medida	Análisis estadístico
Demográficas				
Edad	Cuantitativa Discreta Independiente	Años cumplidos	Años	t Student
Género	Cualitativa Nominal Independiente	Características biológicas y fisiológicas que definen a un hombre y a una mujer	M / F	X ²
Talla	Cuantitativa	En centímetros	Cms	t Student
Peso	Cuantitativa	En Kg	Kg	t Student
Dependientes				
Dolor	Dependiente Cualitativa Nominal (Dicotomica)	Evaluación subjetiva de nocicepción	Presente / ausente	X ² Regresión logística
Eritema local	Dependiente Cualitativa	Lesión cutánea eritematosa en área infiltrada	Presente / ausente	X ²

	Nominal (Dicotómica)			Regresión logística
Inflamación local	Dependiente Cualitativa Nominal (Dicotómica)	Aumento de temperatura, calor y dolor en área infiltrada	Presente / ausente	X ² Regresión logística
Fiebre	Dependiente Cualitativa Nominal (Dicotómica)	Aumento de temperatura arriba de 38° C	Presente / ausente	X ² Regresión logística
Artralgias			Presente ausente	X ²
Artritis				
Enfermedad autoinmune	Dependiente Cualitativa Nominal (Dicotómica)	Enfermedad inflamatoria asociada a la presencia de anticuerpos antinucleares positivos en dilución igual o mayor a 1:160 o bien que cumpla criterios diagnósticos establecidos por el American College of Rheumatology para alguna enfermedad sistémica autoinmune del tejido conectivo.	Presente / ausente	X ² Regresión logística

Procedimientos

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que tengan diagnóstico de EHA de la clínica de tejido conectivo del servicio de reumatología del HGM. Se obtuvieron datos de identificación, demográficos, comorbilidades, tipo de sustancias administradas, fecha de aplicación, cantidad, localización y manifestaciones clínicas (locales y sistémicas) y patrón de anticuerpos nucleares (el cual será determinado mediante inmunofluorescencia), los cuales registraron en la hoja de recolección de datos y posteriormente en la base de datos, para luego llevar a cabo el análisis estadístico mediante el software SPSS 22. Finalmente, se describieron los resultados y se realizó la escritura del artículo.

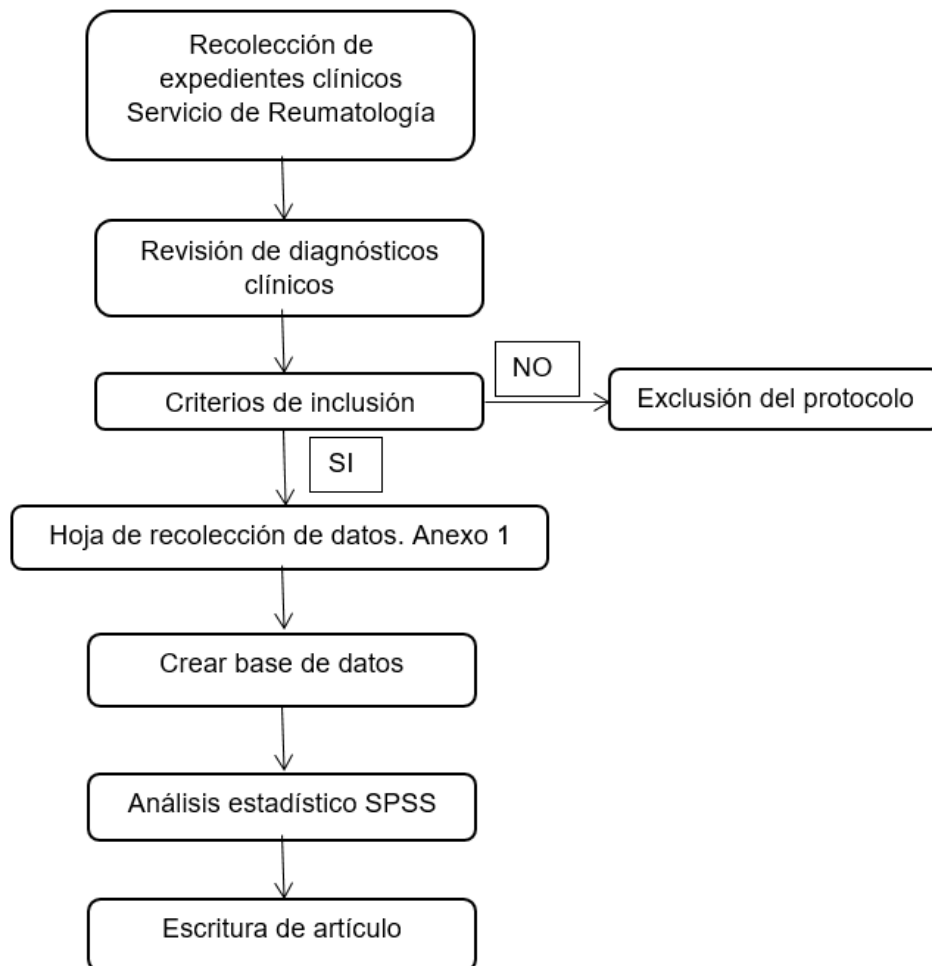


Figura 2. Esquema procedimientos

Cronograma de actividades

	2018						2019				
	Juli o	Agost o	Sep t	Oc t	No v	Di c	Ener o	Febrer o	Marz o	Abri l	May o
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias											
Elaboración de marco teórico											
Elaboración de planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión											
Registro y revisión del protocolo por el comité											

de investigación de estudios retrospectivos											
Revisión de expedientes											
Organización y análisis de los resultados											
Elaboración de discusión y conclusiones											
Redacción del artículo											
Envío del artículo y realizar correcciones											

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central. Para las variables cualitativas se utilizará Chi², o prueba de Fisher, y para las cuantitativas con distribución normal t de Student, o con distribución no normal U de Mann-Whitney. Para la correlación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de AAN se realizará regresión logística. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS 22.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Es un estudio descriptivo, basado en revisión de expedientes, de donde solo se obtuvieron datos clínicos y de laboratorio que no afectarán la confidencialidad de los pacientes ni su integridad física.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de este estudio comprende el entendimiento del proceso inflamatorio en estos pacientes. Conformar parte de un gran proyecto que servirá de base para desarrollo de proyectos subsecuentes en donde se incluirán otros colaboradores para trabajar diversas líneas de investigación. Parte de este proyecto ya ha sido presentado en congresos internacionales (EULAR, Berlín 2003), actualmente la expectativa es publicación en revistas de alto impacto.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Se contó con recursos humanos en el área médica. En cuanto a recursos materiales, el Hospital General de México apoyo con los recursos para el procesamiento de los laboratorios generales como biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, examen general de orina y depuración de creatinina en orina de 24 horas, autoanticuerpos y estudios de gabinete como radiografías.

RECURSOS NECESARIOS

Expedientes del archivo general

RESULTADOS

Se capturaron 123 pacientes en la clínica de EHA, se realizó revisión de los expedientes clínicos para obtener la información requerida y el posterior análisis de éste.

La media de edad de la población fue 48,44 años. El 82,8% (101) de los pacientes fueron mujeres. El 8,9% (11) de los pacientes tenía antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas. La frecuencia de alcoholismo y tabaquismo fue similar entre la población: 21,1% (26) y 19.5% (24) respectivamente. El 8.9% (11) pacientes tenía antecedente de transfusión previa de hemocomponentes.

Características	Pacientes (N:123)	%	
Género	Masculino	21	17,1
	Femenino	122	82.1
Edad (años)	Valor medio	48.44 +- 11.4	
Antecedentes	Antecedentes familiares enfermedades reumatológicas	11	8.9
	Tabaquismo	24	19.5
	Alcoholismo	26	21.1
	Transfusiones	11	1

Tabla 3. Características demográficas de la población

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica y fibromialgia ambas presentes en el 10.6% de los pacientes; en segundo lugar, diabetes mellitus tipo 2 con el 5.7% seguida de osteoartritis presente en el 3.3% de los pacientes, en cuarto lugar Infección por virus de hepatitis C (VHC) e infección por virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) ambos presentes en el 3%. En cuanto a manifestaciones reumatológicas previas, las más frecuente fueron artralgias y fenómeno de Raynaud, las cuales se presentaron en 5 pacientes (4,1%), seguida de fotosensibilidad en 3,3% (4), las menos frecuentes fueron trombocitopenia y disfagia, presentes en 1 solo paciente cada una.

Respecto al tipo de sustancia infiltrada, es importante señalar que el 4.1% (5) de los pacientes contaba con prótesis mamarias, además 7 pacientes se administraron más de una sustancia. El 35.3% (46) de los pacientes desconocen el tipo de sustancia administrada; la

sustancia más utilizada fue aceite mineral en un 26.9%(35) de los pacientes, la segunda sustancia más administrada son los biopolímeros 10%(13).

Sustancia	Frecuencia
Desconocida	35.3%
Aceite mineral	26.9%
Biopolímeros	10%
Colágeno	7%
Silicón	5.4%
Ácido hialurónico	4.6%
Guayacol	3.9%
Grasa bovina	3.9%
Polimetacrilato	2.3%
Aceite de cocina	0.7%

Tabla 4. Distribución de frecuencia de tipo de sustancia infiltrada

Respecto a la cantidad de sustancia infiltrada, la mayoría de la población, es decir el 40,7%(50) de la población desconoce la cantidad exacta infiltrada, del 59,3% restante, el 16,4% reportó menos de 100 mililitros, 52,1% (38) se infiltró entre 100 y 500 mililitros, tan solo el 4,1%(3) correspondió a cantidad entre 500 y 1000 mililitros, y en 27,3% (18) la cantidad infiltrada fue mayor a 1000 mililitros.

En consideración al sitio de infiltración, la localización más frecuente fue glúteos, reportada en 85,4% (105), seguida por mamas en 24,4% (30), muslos 23,6% (29) y pantorrillas 14,6% (18), las localizaciones menos frecuentes fueron rostro y labios 4,9%(6), párpados 1,6% (2) y nariz 0.8% (1). La mayoría de los pacientes se infiltró en una sola ocasión, el 71.5%(88). El 11.4% (14) se infiltró en dos ocasiones. Siete pacientes (5.7%) se infiltraron en 5 ocasiones.

En relación con las manifestaciones clínicas, la más frecuente fue dolor local reportada en 95 pacientes, lo cual corresponde a 82,9%, seguida de eritema local en 77,2% (95), la presencia

de inflamación e hiperpigmentación presentaron una frecuencia similar, con 73,2% (90) y 72,4% (89) respectivamente, en quinto lugar la presencia de nódulos se reportó en 74 pacientes (60,2%), un poco más de la mitad de los pacientes (72) presentaron endurecimiento de la piel (58,5%), la presencia de dolor articular y muscular se presentó en (52) pacientes, equivalente al 42,3%, otras manifestaciones que alcanzaron menor frecuencia fueron fiebre 21,1% (26), inflamación a distancia 15,4% (19), várices en 14,6% (18), artritis 6,5% (8) y úlceras 5,7% (7).

Manifestación clínica	N	%
Dolor local	102	82.9
Eritema local	95	77.2
Inflamación	90	73.2
Hiperpigmentación	89	72.40
Endurecimiento de la piel	72	58.5
Dolor articular y muscular	52	42.3
Fiebre	26	21.1
Inflamación a distancia	19	15.4
Varices	18	14.6
Artritis	8	6.5
Úlceras	7	5.7

Tabla 5. Distribución de frecuencia de manifestaciones clínicas

El 49.6% (61) de los pacientes presentaron inflamación intermitente y el 30.1% (37) inflamación continua. El 37.4% (46) de los pacientes presentaban inflamación al momento de la recolección de los datos. El 74.8% (94) no refirieron algún desencadenante. El desencadenante más frecuente fue el abandono de tratamiento en el 17.1%(21) de los pacientes.

En 68 pacientes se realizó la medición de anticuerpos antinucleares, de los cuales en 36 pacientes fueron negativos, lo cual equivale al 52,9%, del 47% en los cuales se detectó la presencia de anticuerpos antinucleares, el patrón más frecuentemente encontrado fue el moteado en 15 pacientes, seguido del patrón citoplasmático en 8 pacientes, en tercer lugar el patrón homogéneo presente en 7 pacientes y el menos frecuente fue el patrón centromérico presente solo en 2 pacientes. Del mismo modo, se realizó medición de factor reumatoide en 54 pacientes, de los cuales 45 (83,3%) fueron negativos y 9 (16,7%) positivos. Tan solo en 8 pacientes se detectó la presencia de anticuerpos anti-DNA.

En cuanto al desarrollo de manifestaciones clínicas relacionadas con el sitio de infiltración, se encontró relación significativa entre la infiltración en muslos y en rostro con la presencia de artritis ($p:0,007$) ($p:0,006$), así como entre la infiltración en rostro y la presencia de endurecimiento de piel ($p:0,033$). También hubo relación entre la infiltración en labios y la presencia de inflamación ($p:0,021$) y entre la infiltración en párpados y la presencia de dolor local ($p:0,001$).

De igual manera, al relacionar el tipo de sustancia infiltrada con las manifestaciones clínicas, se encontró relación significativa entre la infiltración de aceite mineral y la presencia de inflamación ($p:0,048$), fiebre ($p:0,006$), e inflamación a distancia ($p:0,047$). La infiltración de ácido hialurónico se relacionó de forma significativa con la presencia de endurecimiento de la piel ($p:0,033$) y la infiltración de silicón con la presencia de artritis ($p:0,015$). La presencia de varices se relacionó con la infiltración de guayacol ($p:0,003$). Finalmente, hubo relación significativa entre la presencia de hiperpigmentación y la infiltración de guayacol y de grasa bovina ($p:0,007$). En cuanto a la cantidad de sustancia infiltrada y su relación con las manifestaciones clínicas, se encontró relación significativa entre la infiltración de sustancia entre 100 y 500 ml y la presencia de varices ($p:0,041$) y entre la infiltración de más de 1000 ml y la presencia de varices ($p:0,003$) y úlceras ($p:0,012$).

Se encontró una relación significativa entre la inyección de biopolímeros y la presencia de anticuerpos antinucleares en patrón moteado ($p:0,031$), así como entre la inyección de silicón y la presencia de factor reumatoide ($p:0,02$). También encontramos relación significativa entre la infiltración en labios y la presencia de factor reumatoide positivo ($p:0,026$) y entre la infiltración en labios y la presencia de anticuerpos anti-CCP positivo ($p:0,003$).

Finalmente, refiriéndonos al objetivo principal del estudio, al definir si existe correlación entre la presencia de anticuerpos y las manifestaciones clínicas, se encontró relación significativa entre la presencia de factor reumatoide positivo y la presencia de artritis (p:0,016) y dolor muscular y articular (p:0,016), asís mismo se relacionó la presencia de anticuerpos anti-nucleares con patrón centromérico y la presencia de artritis (p:0,012); la presencia de anticuerpos anti-ADN se relacionó significativamente con la presencia de dolor muscular y articular y fiebre.

		N Ó U L O S	ERI TEM ALO CAL	DO LO RL OC AL	ENDUR ECIMIE NTODE LAPIEL	V A RI C E S	UL C E R A S	FI E B R E	INF LA MA CIÓ N	DOLORA RTICUL ARYMUS CULAR	A R T R I T I S	INFLA MACIÓ NADIS TANCI A	HIPE RPIG MENT ACIÓ N
Mote ado	P	- 0, 10 3	0,08 4	0,1 69	0,112	0, 15 4	0, 09 2	0, 0 1 0	0,0 01	0,083	0, 00 2	-0,091	0,175
	S i g .	0, 25 8	0,35 7	0,0 62	0,218	0, 08 8	0, 31 4	0, 0 9 9	0,9 88	0,359	0, 97 8	0,319	0,053
Hom ogén eo	P	0, 05 7	0,05 0	0,0 18	-0,078	0, 09 7	0, 09 1	0, 1 3 1	- 0,0 10	0,145	0, 07 8	-0,008	-0,005
	S i g .	0, 53 5	0,58 5	0,8 42	0,390	0, 28 6	0, 31 6	0, 1 5 0	0,9 16	0,110	0, 39 4	0,931	0,955
Cito plas máti co	P	0, 01 3	0,06 5	0,1 20	0,155	0, 10 9	0, 06 5	0, 1 0 6	- 0,0 64	-0,092	- 0, 07 0	-0,113	0,089
	S i g .	0, 89 0	0,47 8	0,1 87	0,087	0, 22 9	0, 47 6	0, 2 4 5	0,4 85	0,310	0, 44 5	0,214	0,326
Nega tivo	P	0, 02 4	0,05 1	0,0 41	.215*	0, 08 8	0, 00 4	0, 0 2 7	0,0 67	-0,044	0, 09 7	0,022	0,118
	S i g .	0, 79 2	0,57 6	0,6 56	0,017	0, 33 6	0, 96 7	0, 7 7	0,4 62	0,628	0, 28 5	0,812	0,194

	.							0					
Centromérico	P	0,027	0,070	0,058	-0,022	0,053	0,032	0,067	-	0,150	.227*	-0,055	-0,064
	Sig.	0,770	0,443	0,522	0,807	0,559	0,729	0,464	0,460	0,097	0,012	0,546	0,480
FR	P	0,000	0,067	-0,233	0,121	0,047	0,108	0,043	-	-0,371**	.325*	0,233	-0,093
	Sig.	1,000	0,632	0,090	0,382	0,738	0,435	0,559	0,486	0,006	0,016	0,090	0,502
titulo_FR	P	0,254	-0,443	-.782**	-0,243	0,037	.703**	0,061	-	-0,265	.991**	0,326	-0,308
	Sig.	0,294	0,058	0,000	0,315	0,882	0,001	0,510	0,804	0,272	0,000	0,174	0,200
anti CCP	P	0,027	0,070	0,058	0,108	0,129	0,032	0,091	-	-0,110	0,034	-0,055	-0,064
	Sig.	0,770	0,443	0,522	0,234	0,156	0,729	0,317	0,460	0,226	0,710	0,546	0,480
C3	P	0,074	0,049	0,041	-0,108	0,037	0,022	0,075	0,055	0,106	.343**	-0,039	0,056
	Sig.	0,418	0,589	0,652	0,236	0,681	0,807	0,533	0,547	0,244	0,000	0,671	0,539
C4	P	0,099	0,066	0,055	-0,145	.179*	0,030	.235*	0,074	0,142	0,133	-0,052	-0,106
	Sig.	0,277	0,467	0,544	0,110	0,040	0,074	0,070	0,417	0,116	0,14	0,567	0,242

	g	5				7	2	0			4		
antiRo	P	0,111	0,049	0,041	0,076	0,037	0,022	0,047	0,055	0,106	-0,024	-0,039	0,056
	Sig.	0,221	0,589	0,652	0,402	0,681	0,807	0,607	0,547	0,244	0,793	0,671	0,539
antiLa	P	0,111	0,049	0,041	0,076	0,037	0,022	0,047	0,055	0,106	0,024	-0,039	0,056
	Sig.	0,221	0,589	0,652	0,402	0,681	0,807	0,607	0,547	0,244	0,793	0,671	0,539
antiSm	P	0,087	0,086	0,072	0,026	0,084	0,039	0,047	0,096	0,078	0,042	-0,068	-0,138
	Sig.	0,341	0,345	0,430	0,775	0,358	0,670	0,604	0,292	0,391	0,647	0,458	0,128
antiDNA dc	P	0,055	0,143	0,120	0,021	0,016	0,065	.16*	0,160	.241**	0,064	-0,113	0,016
	Sig.	0,548	0,114	0,187	0,816	0,861	0,476	0,039	0,078	0,007	0,481	0,214	0,864
aCL_IgM	P	0,074	0,049	0,041	-0,108	.219*	0,022	0,075	0,055	0,106	0,024	-0,039	-0,146
	Sig.	0,418	0,589	0,652	0,236	0,015	0,807	0,053	0,547	0,244	0,793	0,671	0,106
anti mitocondriale s	P	0,111	0,049	0,041	0,076	0,037	0,022	0,047	0,055	0,106	-0,024	-0,039	0,056
	Sig.	0,221	0,589	0,652	0,402	0,681	0,807	0,607	0,547	0,244	0,793	0,671	0,539

	.							7					
anti mus culo liso	P	0, 11 1	0,04 9	0,0 41	0,076	0, 03 7	0, 02 2	0, 0 4 7	0,0 55	0,106	0, 02 4	-0,039	0,056
	S i g .	0, 22 1	0,58 9	0,6 52	0,402	0, 68 1	0, 80 7	0, 6 0 7	0,5 47	0,244	0, 79 3	0,671	0,539

Tabla 6. Correlaciones entre la presencia de anticuerpos y las manifestaciones clínicas

DISCUSION

El desarrollo de una enfermedad autoinmune depende de la predisposición genética, factores ambientales y regulación de la respuesta inmune. Respecto a ésta última, es primordial conocer el papel que desempeñan los adyuvantes, como el hidróxido de aluminio, así como el silicón, que ha sido utilizado para la elaboración de diversos dispositivos médicos, prótesis articulares e implantes mamarios; a pesar de su probada eficacia y seguridad, una posible asociación entre el silicón infiltrado en tejidos blandos y el desarrollo de enfermedades autoinmunes ha sido descrita desde hace varias décadas, denominando a esta condición como “enfermedad humana por adyuvantes”, la cual puede ocasionar manifestaciones heterogéneas, como mialgias, artralgiyas, fiebre, rigidez matinal, cefalea, xeroftalmía, sequedad de boca, fatiga, deterioro cognitivo, depresión, hasta una variedad de enfermedades de tejido conectivo como artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo o fibromialgia entre otras. En algunos pacientes, se ha observado la presencia de anticuerpos positivos, sin embargo, la causalidad entre la exposición a adyuvantes y el posterior desarrollo de enfermedades autoinmunes aún no se encuentra completamente establecida. Nuestro objetivo fue describir la presencia de AAN en los pacientes con Enfermedad humana por adyuvantes de la clínica de tejido conectivo del servicio de Reumatología del Hospital General de México y asociar este patrón de los AAN a las manifestaciones clínicas de los pacientes con EHA. Por lo cual se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y transversal con medidas de tendencia central, y para la correlación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos antinucleares se realizó regresión logística. Dentro de los principales hallazgos en éste estudio cabe destacar, que como reporta la literatura, la mayoría de la población es de género femenino, con baja frecuencia de enfermedades crónico degenerativas previo a la infiltración de sustancias y con pocos casos de exposición a tabaco y alcohol. Más de la mitad de los pacientes desconoce la cantidad y el tipo de material infiltrado, lo cual genera ciertas limitaciones al intentar asociar el tipo de material infiltrado con alguna manifestación clínica. A pesar de esto, el material más frecuentemente infiltrado fue aceite mineral, seguido de biopolímeros y colágeno. En cuanto a las manifestaciones clínicas, encontramos que todos los pacientes presentaron más de una manifestación clínica, siendo de mayor frecuencia la presencia de dolor, eritema, inflamación e hiperpigmentación, lo cual es similar

a los datos reportados en la literatura internacional. Llama la atención la baja frecuencia de manifestaciones a distancia como la artritis, inflamación y fiebre.

En 68 pacientes se realizó la medición de anticuerpos antinucleares, el 47% presentó anticuerpos antinucleares positivos, el patrón más frecuentemente encontrado fue el moteado. Además del total de pacientes en quienes se realizó medición de factor reumatoide, tan solo el 16,7% fueron positivos y tan solo en 8 pacientes se detectó la presencia de anticuerpos anti-DNA. Lo anteriormente descrito es similar a los datos reportados en la literatura, los cuales describen la presencia de anticuerpos antinucleares en una frecuencia aproximada al 50%, y una frecuencia estimada de 8% para el factor reumatoide, incluso menor a la que encontramos en nuestro estudio. Así mismo, la frecuencia de anticuerpos anti-ADN, se ha reportado en una frecuencia similar a la encontrada en el presente estudio. En diferentes estudios se ha reportado la presencia de anticuerpos anti-Sm en éstos pacientes, sin embargo, en nuestro estudio no se presentó algún caso. En cuanto al objetivo principal de nuestro estudio, encontramos una relación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-nucleares con patrón centromérico y la presencia de artritis ($p:0,012$), la presencia de factor reumatoide positivo y la presencia de artritis ($p:0,016$) y dolor muscular y articular ($p:0,016$), y la presencia de anticuerpos anti-ADN con la presencia de fiebre y dolor muscular y articular. Respecto a éste punto, no encontramos datos reportados en la literatura, no existe una relación clara entre la presencia de autoanticuerpos y manifestaciones clínicas en EHA, así que consideramos éstos hallazgos son útiles al valorar éstos pacientes.

CONCLUSIONES

Dado que en los últimos años se ha presentado una tendencia creciente de utilización de materiales biológicos para fines estéticos, la estrecha relación de ésta y el posterior desarrollo de EHA ha despertado gran interés, tanto en establecer la inmunopatogenia como en la descripción de las manifestaciones clínicas. En algunos pacientes, se ha observado la presencia de anticuerpos positivos, sin embargo, la causalidad entre la exposición a adyuvantes y el posterior desarrollo de enfermedades autoinmunes aún no se encuentra completamente establecida. Los resultados obtenidos en nuestro estudio establecen una relación entre la presencia de manifestaciones clínicas y la presencia de marcadores de autoinmunidad, lo cual podría llegar a ser útil no solo para la valoración integral de nuestros pacientes, sino para predecir la presencia de manifestaciones clínicas basados en estudios bioquímicos; además de la relación que podría existir entre la presencia de éstos marcadores y enfermedades autoinmunes claramente establecidas.

REFERENCIAS

1. A Watad, M Quaresma, S Brown, JW Cohen Tervaert, I Rodriguez-Pint, R Cervera, C Perricone and Y Shoenfeld. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) – An update. *Lupus*, 2017; 0, 1-7.
2. Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Natalia Gil-Aliberas, Victor Garcia-Gimenez.. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants— ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res*. 2018 Feb;66(1):120-140.
3. Carlo Perricone, Serena Colafrancesco, Roei D. Mazor, Alessandra Soriano, Nancy Agmon-Levin, Yehuda Shoenfeld. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013:Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *Journal of Autoimmunity* 47 (2013) 1-16.
4. Belkis Ferrer-Cosme, Damiana Téllez-Martínez, Alexander Batista-Duharte. Síndrome autoinmune/ inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿Una nueva entidad clínica?. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55(3) 362-73.
5. Balk EM, Earley A, Avendano EA, Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: A systematic review. *Ann Intern Med* 2016; 164: 164–175
6. Sebastian A, Butrym A, Misterska Skóra M, Chlebicki A, Mazur G, Wiland P Systemic Lupus Erythematosus Induced by Autoimmune/ Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Is it Possible? Long-Term Follow-up and Literature Review. *Arch Rheumatol*. 2018 Jan 15;33(2):247-249.
7. S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, Y. Shoenfeld Sjögren's syndrome: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Journal of Autoimmunity* 51 (2014) 10-16
8. Yehuda Shoenfeld; 'ASIA' Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants; *Journal of Autoimmunity* 36 (2011) 4e8.
9. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Exp Rev Clin Immunol*. 2013;9:361-73.

10. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immunemediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:50–61.
11. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Miró-Mur F, Vilardell-Tarrés, M. Delayed immune-mediated adverse effects of poly-alkyl-imide dermal fillers. *Arch Dermatol.* 2008;144:637–42.
12. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H¹, Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018 Feb;37(2):483-493
13. Radenska-Lopovok SG, Volkova P. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants *Arkh Patol.* 2018;80(5):56-62.
14. Jan Willem Cohen Tervaert. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 1259–1264
15. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, Ottaviani R, Allegri F, Franceschini F, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Tincani A. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):150-156