

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

***ENFERMEDAD HUMANA POR ADYUVANTES
ANÁLISIS DE SUSTANCIAS Y EFECTOS EN EL ORGANISMO.***

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
P R E S E N T A :
DR. RAÚL PÉREZ CEREZO.**

**TUTOR DE TESIS:
DR. RAYMUNDO PRIEGO BLANCAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA
DR. CARLOS DEL VECCHYO CALCÁNEO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A mis padres Lupita y Ricardo, quienes me han brindado todo su amor y apoyo a lo largo de mi vida. Los amo.

A mi familia, amigos, maestros y pacientes; porque esto no sería un éxito si no lo pudiera compartir con personas como ustedes. Gracias.

ÍNDICE

| | Página |
|--|---------------|
| I. PORTADA | 1 |
| II. DEDICATORIA | 3 |
| III. ÍNDICE | 4 |
| IV. RESUMEN | 5 |
| V. INTRODUCCIÓN | 6 |
| VI. MARCO TEÓRICO | 7 |
| VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 36 |
| VIII. JUSTIFICACIÓN | 37 |
| IX. HIPÓTESIS | 38 |
| X. MATERIAL Y MÉTODOS | 38 |
| XI. RESULTADOS | 43 |
| XII. DISCUSIÓN | 55 |
| XIII. CONCLUSIÓN | 57 |
| XIV. BIBLIOGRAFÍA | 58 |

RESUMEN

La enfermedad por adyuvantes es una patología producida por la introducción de sustancias extrañas con fines cosméticos. En México la aplicación de sustancias para moldear el cuerpo es una práctica frecuente y representa un grave problema de salud. El objetivo de este estudio es evaluar las sustancias empleadas como modelantes en los pacientes con esta enfermedad.

Estudiamos las características clínicas e histopatológicas, mediante técnicas estándar, además de la determinación de la sustancia infiltrada mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear. Se estudiaron 8 pacientes (7 mujeres, edad media 39.3 años).

Realizamos una correlación clínico-patológica de acuerdo a tres tipos de sustancias reportadas, aceite mineral, aceite comestible, silicón. El tiempo de latencia de la enfermedad fue de 7.87 años (límites: 3-25 años).

El 100% de los pacientes presentó en los reportes histopatológicos inflamación crónica granulomatosa de tipo cuerpo extraño. La determinación de sustancias infiltradas correspondió en tres pacientes a aceite comestible, tres pacientes infiltrados con aceite mineral, y dos pacientes con silicón líquido.

El tiempo de latencia de la enfermedad en pacientes infiltrados con aceite mineral fue de 5.3 años, los infiltrados con aceite comestible de 4.3 años y los de silicón de 16.5 años. Los signos y síntomas que se encontraron en todos los pacientes fueron: aumento de la temperatura local, cambios en la textura de la piel, cambios de color de la piel, dolor, induración, inflamación, nodulaciones y piel de naranja.

No se encontraron diferencias significativas en lo relacionado a síntomas y tiempo de aparición de estos, entre los grupos, de acuerdo al tipo de sustancia empleada en la infiltración.

La espectroscopía por resonancia magnética es un método exacto en la determinación de la sustancia utilizada en la infiltración. Éste trabajo confirma la presencia de alteraciones inflamatorias crónicas asociadas con la infiltración de sustancias modelantes correlacionada con los hallazgos histopatológicos.

Palabras clave.- Enfermedad humana por adyuvantes, inflamación crónica granulomatosa, determinación de sustancias por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

INTRODUCCIÓN

Por años ha existido la búsqueda de sustancias u otros métodos para retardar el proceso de envejecimiento, para tratar deformidades y asuntos cosméticos.

El primer reporte acerca del uso de sustancias modelantes es de 1886 donde Balzer describe las induraciones cutáneas producidas por sustancias oleosas. En 1972 Ortiz-Monasterio reporta el manejo de complicaciones en 186 pacientes con infiltración de sustancias modelantes a nivel mamario.

En México la aplicación de sustancias para moldear el cuerpo es una práctica frecuente y representa un grave problema de salud. No se cuenta con estadísticas, ni reportes acerca de la prevalencia de la enfermedad en nuestra población.

Es de llamar la atención que muchos de los pacientes desconocen la sustancia que se utilizó en su infiltración, ignorando además las complicaciones que se pueden desarrollar con la aplicación de dichas sustancias.

En la actualidad los servicios de Cirugía Plástica y Reumatología del Hospital General de México, son pioneros en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad humana por adyuvantes, la cual es una patología poco descrita en la literatura médica internacional.

Evaluamos en un estudio descriptivo, prospectivo y observacional un grupo de pacientes con efectos secundarios a la infiltración, los cuales acudieron por complicaciones relacionadas al uso de sustancias modelantes con fines cosméticos, para determinar la relación de las características clínicas de acuerdo al tipo de sustancia infiltrada en la enfermedad humana por adyuvantes y determinar los cambios histopatológicos encontrados en muestras de tejido afectado.

El entendimiento de las manifestaciones clínicas y su relación con los hallazgos histopatológicos de esta enfermedad, relacionándolo con el material utilizado en la infiltración, nos brinda más opciones para su manejo e implementar las medidas preventivas adecuadas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades

La inyección de sustancias modelantes es un procedimiento usado desde el Siglo XIX con fines estéticos para mejorar el contorno corporal. En la década de 1950, el uso de la parafina líquida fue popular en Italia por los resultados estéticos satisfactorios que se presentan de forma inmediata. No ha sido sino a través del tiempo que las complicaciones a corto y largo plazo de estos procedimientos se han observado.

En México la aplicación de sustancias para moldear el cuerpo es una práctica frecuente; sin embargo, la aplicación de materiales modelantes adulterados o bien otras sustancias como el aceite mineral u otro tipo de aceites vegetales por personal no calificado pueden desarrollar serias complicaciones.

La enfermedad por modelantes es una patología de tipo autoinmune que ocurre después de la implantación o infiltración de un agente extraño. Se relacionan con la transformación inmunogénica de antígenos propios, secundaria a una alteración química, física o biológica; o bien, con antígenos extraños que inducen una respuesta inmune que produce una reacción cruzada con los antígenos propios

Los pacientes desarrollan un cuadro clínico de signos, síntomas y anormalidades de laboratorio, sugestivas pero no diagnósticas de enfermedad autoinmune de tejido conectivo.

1.2. Antecedentes Históricos.

En 1886 Balzer describe las induraciones cutáneas producidas por sustancias oleosas. En 1899 Gersuny inyecta aceite mineral en el escroto de un niño que tenía orquiectomía bilateral por tuberculosis genital.

En 1920 Mook y Wander describen tumores blandos y dolorosos en pacientes que reciben inyecciones de alcanfor en aceite. Woringer en 1928 se refiere a los granulomas a cuerpo extraño y en 1943 Conrad, Conrad Jr y Wiss publican un caso por la inyección de una sustancia estrogénica en aceite de sésamo.

El término de siliconoma fue acuñado en 1964 para referirse a los granulomas ocasionados por la aplicación de silicón. Ese mismo año, Miyoshi en Japón realiza el reconocimiento de enfermedad de tejido conectivo secundaria a la inyección cosmética de sustancias extrañas proponiendo el término de enfermedad humana por adyuvante.

Para 1967 Crosbie y Kaufman comunican un caso de mastitis oleogranulomatosa bilateral y en 1971, Urbach publica un caso de parafinoma generalizado por inyección de aceite mineral en las piernas.

Miyoshi y colaboradores fueron los primeros en describir una condición caracterizada por cambios articulares crónicos e involucro de una afección sistémica, a la que llamaron enfermedad humana por adyuvantes. En su reporte describieron una gammaglobulinemia que siguió a la inyección de parafina, con una mejoría de los signos y síntomas después de la mastectomía. En 1973, Yoshida revisó siete casos de enfermedad humana por adyuvantes, relacionada con la inyección de parafina y silicón para aumento mamario. La sintomatología incluyó: artritis, artralgia, adenopatía local y regional con elevación de las globulinas séricas, velocidad de sedimentación globular y factor reumatoide positivo.

A finales de los años 80 Arenas R. publica tres casos de paniculitis granulomatosa por guayacol en aceite de sésamo.

1.3. Definición

La enfermedad humana por adyuvantes es una patología producida por la introducción de sustancias extrañas en el organismo con fines cosméticos. Un adyuvante es una sustancia que incrementa o cambia las características de la respuesta inmune a un antígeno no relacionado. El mejor ejemplo conocido es el adyuvante complejo de Freund. Este complejo aumenta la respuesta humoral e induce una inmunidad celular al antígeno.

1.4. Epidemiología

No existen reportes en la literatura internacional que nos reporten la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

Este padecimiento afecta a ambos sexos con predominio en las mujeres, principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida. Existe predominio en la mujer con una relación 5:1 sobre hombres.

1.5. Etiología.

La paniculitis por modelantes es una enfermedad que se asoció en Japón al observar un aumento en la incidencia de esclerodermia en mujeres que se habían sometido a mamoplastía de aumento con silicón líquido.

Se debe a la introducción de sustancias extrañas para realizar cambios en el contorno corporal. Los materiales que se han utilizado son diversos, los más utilizados son sustancias oleosas como parafina, petrolato, aceites vegetales comestibles, silicón líquido y

colágeno. El propósito es mejorar ciertas zonas anatómicas sobre todo en la región de mamas, glúteos y extremidades aunque también se han descrito casos de parafinomas en orbita y párpados, piel cabelluda, labios mayores y región de pene.

Se consideran como determinantes en la aparición de una reacción, los siguientes factores: idiosincrasia o hipersensibilidad tisular, naturaleza de la sustancia e impurezas, cantidad total y sitio anatómico, así como la profundidad de infiltración en el tejido, trauma local e infecciones y deficiencias nutricionales o vitamínicas.

La patogénesis no ha sido bien definida, una de las teorías propuestas es la conversión a *silica* posterior a la fagocitosis de macrófagos o bien que las partículas actúan como hapteno y se combinan para formar sustancias antigénicas.

Otra teoría en la patogénesis de los granulomas por silicón, es el involucro de células T activadas, desencadenado posiblemente por procesos infecciosos o silicón adulterado que ocasiona fibroplasia, recientemente se ha asociado también con niveles elevados del FNT alfa. El aceite inyectado al ser un material extraño ocasiona una reacción macrofágica con la formación de lipogranulomas, aumento en la producción de interleucina 1, que al parecer juega un papel importante en la activación del sistema inmune y la formación de autoanticuerpos.

1.6. Productos Inyectables.

Los productos que se han utilizado de forma no controlada con mayor frecuencia son los aceites minerales como el petrolato o parafina; las grasas animales dentro de las que se encuentran la lanolina y cera de abeja; las grasas vegetales como el aceite de algodón, oliva, ajonjolí, girasol, sésamo y alcanfor; los aceites de uso industrial como los de uso automotriz y en ocasiones incluso materiales desconocidos.

La parafina y el aceite mineral han sido las sustancias más utilizadas. Este último consiste en hidrocarburo saturado de cadena recta. El primer uso médico que se le dio fue en la década de 1880 cuando se reconoció su valor como vehículo en el tratamiento de la sífilis. En 1899, Gersunny inyectó parafina en el escroto de un paciente joven para reemplazar los testículos ausentes y posteriormente se comenzó a utilizar en la corrección de defectos faciales. En 1902 Eckstein reportó sus desventajas y complicaciones.

Los aceites vegetales y animales están compuestos por ácidos grasos saturados y no saturados; el aceite de oliva es una muestra de triglicéridos y la lanolina contiene mezcla compleja de hidrocarburos en 21% de parafina.

El uso de los silicones como material inyectable fue descrito por McDowell y Duffy. Se empezaron a introducir en 1965 utilizándose sobre todo un polímero de dimetilpolixiloxano. Su uso ha sido amplio en el manejo cosmético para aumento de tejidos blandos y corrección de defectos faciales de forma ilícita. Inicialmente fue considerado como un material biológicamente inerte sin embargo ha sido implicado en varias reacciones inflamatorias adversas.

Los resultados son dependientes de la técnica de administración y se sabe que las complicaciones son raras cuando se utilizan volúmenes pequeños con la técnica de microgotas, siendo más frecuentes con grandes cantidades empleadas o con material adulterado y en pacientes con factores de riesgo específicos.

1.7. Cuadro Clínico.

La presentación clínica puede ser variable tanto en sintomatología como en gravedad. El tiempo para la presentación de los síntomas puede ser de semanas, meses e incluso años en promedio seis, sin embargo, se han reportado casos hasta de 30 años posteriores a la aplicación.

Localmente hay aumento de la temperatura, eritema por inflamación recurrente, hiperpigmentación café claro a oscuro o cambios en la textura de la piel.

En el sitio de la inyección aparecen uno o más nódulos firmes, profundos e irregulares, en ocasiones fluctuantes o ulcerados que pueden formar placas infiltradas, profundas, mal limitadas y dolorosas a la palpación. Estas lesiones se pueden ulcerar formando fístulas que drenan material oleoso e incluso ocasionar lesiones a distancia por migración del material inyectado.

Las formas líquidas de silicón y aceites pueden migrar grandes distancias, principalmente cuando se administran a sitios en donde por gravedad se facilita más la migración llegando a involucrar según sea el caso la pared abdominal, región inguinal y las extremidades inferiores incluso hasta el dorso de los pies.

1.8 Complicaciones

Existen complicaciones locales y sistémicas. Las complicaciones sistémicas se dividen en inmunológicas como la enfermedad humana por adyuvantes y las no inmunológicas.

Las complicaciones locales incluyen dolor, eritema, cambios en la pigmentación o textura de la piel, reacciones granulomatosas que se presentan como celulitis recurrente con formación de nódulos, ulceración, y necrosis. Se ha reconocido también como complicación a largo plazo la linfadenopatía regional con o sin infiltración a los tejidos blandos adyacentes.

Dentro de las complicaciones sistémicas, se han descrito casos de edema pulmonar agudo, embolismo y muerte posterior a la inyección accidental de silicón en el sistema vascular. Las reacciones granulomatosas sistémicas incluyen el desarrollo de neumonitis

aguda, hepatitis granulomatosa e insuficiencia renal posterior a la aplicación de grandes cantidades.

La hipersensibilidad por contacto se caracteriza clínicamente por una reacción eczematososa en el lugar del contacto con el alérgeno. En Europa, los agentes más comunes son los haptenos, como el níquel, el cromato y ciertas sustancias químicas que se encuentran en el caucho; en Estados Unidos, la hiedra venenosa y el zumaque venenoso son también importantes.

Los haptenos son moléculas de tamaño demasiado pequeño para ser antigénicas por sí mismas; su peso molecular es, a menudo, inferior a 1 kDa. En la hipersensibilidad por contacto estos haptenos penetran en la epidermis, donde se conjugan – sobre todo de forma covalente- con las proteínas normales del organismo. Los metales como el níquel forman complejos de hapteno-portador con proteínas << portadoras>>. Es difícil predecir el potencial sensibilizante de un hapteno a partir de su estructura química, aunque puede haber cierta correlación entre el número de haptenos ligados al portador y la capacidad de penetración de la molécula; asimismo, ciertos alérgenos por contacto poseen enlaces de carbono no saturados y se oxidan fácilmente para proporcionar ulteriores enlaces. Algunos haptenos, como el dinitroclorobenceno (DNCB), sensibilizan a casi todos los individuos. Cerca del 85% de DNCB aplicado de forma intradérmica se une a las proteínas de las células epidérmicas a través del grupo $-NH_2$ del aminoácido lisina; los conjugados así formados actúan como sensibilizantes. El reconocimiento por parte de las células T es específico para el conjugado de hapteno-proteína portadora y no depende del reconocimiento por separado de ambos, como ocurre en la formación de anticuerpos.

Otras de las asociaciones patológicas reportadas incluyen la producción de artritis erosiva, enfermedades de la colágena como esclerodermia o esclerosis sistémica y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva.

Se describen una variedad de trastornos autoinmunes asociados como esclerosis sistémica progresiva, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, tiroiditis y morfea acuñándose el término de enfermedad humana por adyuvantes para describir estos casos.

1.9 Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa principalmente en el antecedente de aplicación de alguna sustancia modelante. Se corrobora con la histopatología donde se observan alteraciones en dermis e hipodermis en el sitio del depósito de aceite.

La imagen histológica consiste en espacios quísticos múltiples con aspecto de “queso suizo”, tejido fibroso denso rodeando estas zonas, células inflamatorias incluyendo células gigantes de cuerpo extraño, linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y macrófagos los cuales muestran fagocitosis de la sustancia extraña. Estos cambios inflamatorios crónicos dan como resultado la formación de granulomas a cuerpo extraño.

Los estudios de Imagen incluyen Tomografía Axial Computada (TAC) y Resonancia Magnética (RM), donde aparecen conglomerados de la sustancia inyectada que van infiltrando diferentes estructuras anatómicas de acuerdo a la evolución de la enfermedad.

1.10 Tratamiento

El manejo de estos pacientes se convierte en un reto para el médico ya que no hay un tratamiento que sea satisfactorio. Se han utilizado diferentes tratamientos en la reacción inflamatoria o bien para la migración del material inyectado. Dentro del tratamiento médico se han usados antiinflamatorios no esteroideos, esteroides intralesionales y sistémicos como prednisona a dosis variable, colchicina a dosis de 1-2 mg/día, antibióticos como la minociclina, citotóxicos, imiquimod crema y etarnecept.

El tratamiento quirúrgico, la extirpación completa del material extraño es eficaz en pequeñas lesiones, siendo en ocasiones necesaria la aplicación de colgajos o injertos para la reconstrucción de los defectos resultantes.

Es importante mencionar que un factor determinante para el manejo quirúrgico es la profundidad en la que la sustancia fue aplicada en los tejidos, esto también relacionado con el daño que se produce; las aplicaciones en planos superficiales como en el tejido celular subcutáneo desarrollan con mayor frecuencia la presencia de úlceras, cuando se afectan planos más profundos, en general los daños son mayores, principalmente relacionados por la migración de la sustancia a sitios adyacentes.

1.11 Espectroscopía por resonancia magnética nuclear

1.11.1 Fundamentos físicos de la espectroscopía de RMN.

La espectroscopía de RMN fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopía de resonancia magnética nuclear podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos).

Esta situación se da en los átomos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P . Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, igual que los electrones, ya que los núcleos poseen carga positiva y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes.

En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo cuando una muestra se coloca en un campo magnético, tal y como se muestra en la siguiente figura, los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del

campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín α , mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín β .

Existen más núcleos en el estado de espín α que en el β pero aunque la diferencia de población no es enorme sí que es suficiente para establecer las bases de la espectroscopía de RMN.

La diferencia de energía entre los dos estados de espín α y β , depende de la fuerza del campo magnético aplicado H_0 . Cuanto mayor sea el campo magnético, mayor diferencia energética habrá entre los dos estados de espín.

Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada brevemente por un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín α son promovidos al estado de espín β . Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (**rf**) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf. Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β .

El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN. El término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que los núcleos están en resonancia con la radiofrecuencia o la radiación rf. Es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos. La siguiente ecuación muestra la dependencia entre la frecuencia de la señal y la fuerza del campo magnético H_0 (medida en Teslas, T).

$$\Delta E = h \nu = h \frac{\gamma}{2\pi} H_0 \quad \text{donde } \gamma = \text{radio giromagnético}$$

El valor del radio giromagnético depende del tipo de núcleo que se está irradiando; en el caso del ^1H es de $2.675 \times 10^8 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$. Si el espectrómetro de RMN posee un imán potente, éste debe trabajar a una mayor frecuencia puesto que el campo magnético es proporcional a dicha frecuencia. Así por ejemplo, un campo magnético de 14.092 T requiere una frecuencia de trabajo de 600 MHz. Hoy en día los espectrómetros de RMN trabajan a 200,300, 400, 500 y 600 MHz.

1.11.2 El espectrómetro de resonancia magnética nuclear

Los principales componentes de un equipo para medidas de resonancia magnética nuclear se muestran a continuación. (Fig. 1.)

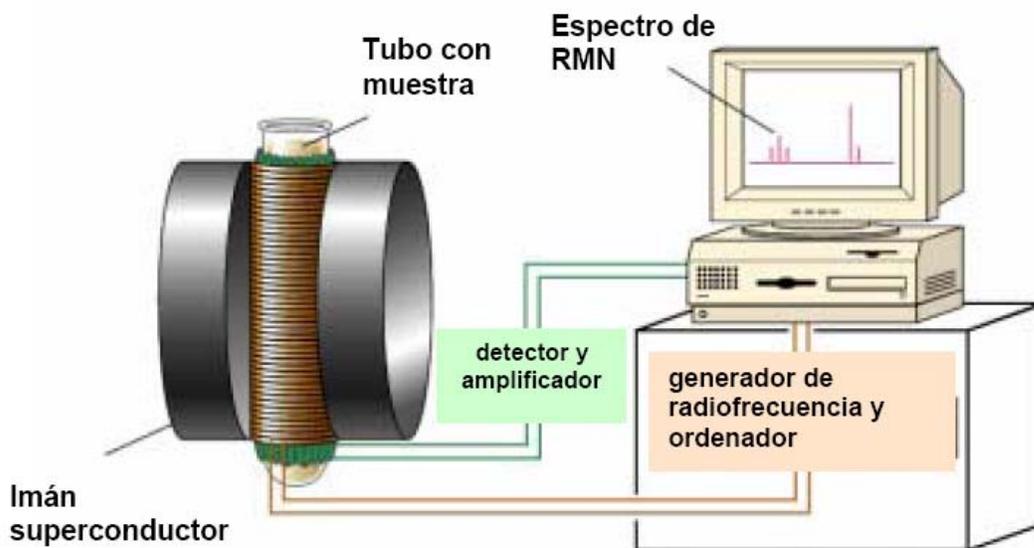


Figura 1. Espectrómetro de RMN.

Componentes.

1. Un imán estable, con un controlador que produce un campo magnético preciso.
2. Un transmisor de radiofrecuencias, capaz de emitir frecuencias precisas.
3. Un detector para medir la absorción de energía de radiofrecuencia de la muestra.
4. Un ordenador y un registrador para realizar las gráficas que constituyen el espectro de RMN.

Para obtener un espectro de RMN, se coloca una pequeña cantidad del compuesto orgánico disuelto en medio mililitro de disolvente en un tubo de vidrio largo que se sitúa dentro del campo magnético del aparato. El tubo con la muestra se hace girar alrededor de su eje vertical.

En los aparatos modernos el campo magnético se mantiene constante mientras un breve pulso de radiación rf excita a todos los núcleos simultáneamente. Como el corto pulso de radiofrecuencia cubre un amplio rango de frecuencias, los protones individualmente absorben la radiación de frecuencia necesaria para entrar en resonancia (cambiar de estado de espín). A medida que dichos núcleos vuelven a su posición inicial emiten una radiación de frecuencia igual a la diferencia de energía entre estados de espín. La intensidad de esta frecuencia disminuye con el tiempo a medida que todos los núcleos vuelven a su estado inicial.

Un ordenador recoge la intensidad respecto al tiempo y convierte dichos datos en intensidad respecto a frecuencia, esto es lo que se conoce con el nombre de transformada de Fourier (FT-RMN). Un espectro FT-RMN puede registrarse en 2 segundos utilizando menos de 5 mg de muestra.

1.11.3 Resonancia magnética nuclear de ^1H . Apantallamiento o protección magnética por los electrones.

Los núcleos pueden ser los protones o los carbonos que forman las moléculas orgánicas, no se encuentran aislados sino que están rodeados de electrones que los protegen parcialmente del campo magnético externo al que se ven sometidos. Los electrones se mueven generando un pequeño campo magnético inducido que se opone al campo magnético externo.

En cualquier molécula la nube electrónica que existe alrededor de cada núcleo actúa como una corriente eléctrica en movimiento que, como respuesta al campo magnético externo, genera una pequeña corriente inducida que se opone a dicho campo. El resultado de este hecho es que el campo magnético que realmente llega al núcleo es más débil que el campo externo, por tanto, se dice que el núcleo está protegido o apantallado. Este **apantallamiento** es muy importante desde el punto de vista experimental ya que el campo magnético efectivo (H_{ef}) que siente un protón dentro de una molécula es siempre menor que el campo externo, y por lo tanto, para que el núcleo entre en resonancia dicho campo externo debe ser mayor.

$$H_{ef} = H_0 - L_{oc}.$$

Si todos los protones (1H) de una molécula orgánica estuvieran apantallados de igual forma, todos entrarían en resonancia con la misma combinación de frecuencia y campo magnético. Sin embargo, los protones se hallan dentro de entornos electrónicos diferentes y, por tanto, se encuentran diferentemente protegidos o apantallados.

Por lo general, los efectos de protección, o apantallamiento, de las nubes electrónicas que rodean a cada protón son diferentes, lo que provoca diferentes frecuencias de emisión. El resultado es un espectro de diversas frecuencias donde cada conjunto de núcleos específicos da origen a una señal única de RMN. Así pues, un espectro de RMN es una gráfica de la intensidad de señal en función de la frecuencia de la energía electromagnética que liberan los diversos núcleos de una muestra.

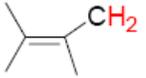
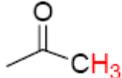
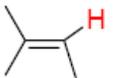
Las variaciones en las frecuencias de absorción de resonancia magnética nuclear, que tienen lugar debido al distinto apantallamiento de los núcleos, reciben el nombre de desplazamientos químicos (unidades δ ó ppm). En la práctica es difícil medir el campo magnético al que un protón absorbe con suficiente exactitud para distinguir protones individuales ya que las absorciones sólo varían en unas pocas milésimas.

Un método más exacto para expresar desplazamientos químicos es determinar el valor respecto a un compuesto de referencia que se añade a la muestra. La diferencia en la intensidad del campo magnético necesario para la resonancia de los protones de la muestra y de los protones de referencia se puede medir, ahora sí, con mucha exactitud.

El compuesto de referencia más común en resonancia magnética nuclear es el tetrametilsilano (TMS, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$). Como el silicio es menos electronegativo que el carbono, los grupos metilo del TMS son relativamente ricos en electrones, es decir, sus protones están fuertemente apantallados. Como consecuencia de este apantallamiento, estos protones absorben a una intensidad de campo mayor que el resto de protones enlazados al carbono o a otros elementos, de manera que casi todas las señales de resonancia magnética nuclear aparecen a campos más bajos (hacia la izquierda de la señal del TMS). Además todos los protones del TMS absorben con el mismo desplazamiento químico dando una única absorción intensa.

Las escala más común de desplazamiento químico es la escala δ (delta) en la que la absorción del tetrametilsilano (TMS) se define como 0.00δ . La mayor parte de los protones absorben a campos menores que el TMS, de modo que la escala δ aumenta hacia los campos menores. La mayoría de las señales de protones (^1H) varían entre 0 y 12δ , mientras que las señales del ^{13}C varían del 0 a 250δ .

Como el desplazamiento químico de un protón está determinado por su entorno se han construido tablas con valores representativos: (tabla 1)

| tipo de protón | Despl.químico (δ) | tipo de protón | Despl.químico (δ) |
|---|----------------------------|---|----------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | 0.7-1.3 |  | 9.5-10.0 |
| $-\text{CH}_2-$ | 1.2-1.4 |  | 10.0-12.0 |
|  | 1.4-1.7 | $-\text{C}-\text{OH}$ | 1.0-6.0 |
|  | 1.5-2.5 |  | 3.3-4.0 |
|  | 2.1-2.6 | $-\text{C}-\text{NH}_2$ | 1.5-4.0 |
| $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 2.5-3.1 |  | 3.0-4.0 |
| $\text{Ar}-\text{H}$ | 6.0-9.0 |  | 2.5-4.0 |
|  | 4.5-6.5 |  | 2.0-4.0 |

Los dobles enlaces y los anillos aromáticos producen grandes efectos desprotectores o desapantallantes en sus protones vinílicos y aromáticos respectivamente. En el caso de los derivados aromáticos, el campo magnético externo induce una corriente en el anillo aromático que se opone a dicho campo magnético. Sin embargo, estas líneas de campo inducido se curvan y en la parte exterior del anillo se suma al campo externo.

Como resultado, los protones aromáticos absorben a valores bajos del campo magnético aplicado, de ahí que la mayor parte de los protones aromáticos absorben en el rango de 7-8 δ .

Los protones vinílicos de un alqueno están desprotegidos o desapantallados por los electrones π del mismo modo que se desapantallan los protones aromáticos. Sin embargo, este efecto no es tan grande en el caso del alqueno, ya que no existe el anillo tan efectivo de electrones que hay en los derivados del benceno. Una vez más, en los alquenos, el movimiento de los electrones π genera un campo magnético inducido que se opone al campo magnético externo en la parte media del doble enlace. No obstante, los protones vinílicos están en la periferia de este campo, donde el campo inducido no se opone sino que refuerza el campo externo. Como resultado de este efecto desapantallante, la mayor parte de los protones del vinilo absorben entre 5-6 δ .

Los protones acetilénicos absorben entre 2.5-3 δ . Esto es debido a que la densidad electrónica de un triple enlace forma un cilindro que rodea al enlace σ C-C, de manera que el protón acetilénico queda situado a lo largo del eje de dicho campo inducido quedando, pues, completamente apantallado, de ahí que este protón se encuentre a valores de desplazamiento químico mucho menores que en el caso de un protón vinílico.

1.11.4 Curva de integración.

La intensidad relativa de una señal en la espectroscopía de RMN protón es proporcional al número de protones que contribuyen a la señal. La curva superpuesta a las señales del espectro, que se puede observar en la figura anterior, es la llamada <<curva de integración>>. La altura del escalón permite calcular el número de átomos de hidrógeno que dan origen a cada señal. Así, en la figura del espectro anterior se mide una altura para cada escalón 7.0 cm y 1.6 cm. Para calcular el número de átomos de hidrógeno que originan cada señal se procede del siguiente modo:

1°. Se suman las dos integraciones y se divide por el número total de hidrógenos de la estructura:

$$7.0 \text{ cm} + 1.6 \text{ cm} = 8.6 \text{ cm}$$

n° de hidrógenos del 1-bromo-2,2-dimetilpropano = 11 H

$$\text{por tanto: } \frac{11 \text{ H}}{8.6 \text{ cm}} = 1.28 \text{ H/cm}$$

2°. Para saber el número de hidrógenos de cada señal se multiplica su integración por el valor anterior

$$7.0 \text{ cm} \times 1.28 \text{ H/cm} = 9 \text{ H}$$

$$1.6 \text{ cm} \times 1.28 \text{ H/cm} = 2 \text{ H}$$

Así pues, la señal más intensa se debe a 9 protones (tres metilos de la estructura) mientras que la menos intensa se debe a tan sólo dos protones (metileno).

1.11.5 Desacoplamiento espín-espín.

Un protón en un espectro de resonancia magnética nuclear está sujeto tanto al campo magnético externo como al campo inducido por los electrones que lo rodean. Pero, además, si en su entorno hay otros protones, sus campos magnéticos, aunque sean pequeños afectan a la frecuencia de absorción del protón que se está observando.

En el espectro del 1,1-dicloroetano ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$) aparecen dos señales cuyas áreas están en relación 1:3. La señal más pequeña (Ha) se debe al protón del carbono unido a los dos átomos de cloro (CH_3CHCl_2) y aparece a 5.85 δ . Este desplazamiento a campo bajo es debido al desacoplamiento que provocan los dos átomos adyacentes de cloro. Además, esta señal no es tan simple como las señales que se observan en el espectro del 1-bromo-2,2-dimetilpropano, que están constituidas por una sola línea.

En el espectro del 1,1-dicloroetano la señal a 5.85 δ está formada en realidad por un conjunto de cuatro señales, que en RMN se denomina cuadruplete (cuatro picos). La señal de mayor intensidad, que aparece a 2.1 δ , está formada por dos líneas y se denomina

doblete (dos picos). Esta señal corresponde a los tres átomos de hidrógeno del grupo metilo (CH_3CHCl_2).

Este desdoblamiento de señales en multipletes, denominado <<desdoblamiento de espín>>, se origina cuando los espines magnéticos de dos tipos diferentes de protones interactúan. Cuando esta interacción ocurre se dice que los protones están acoplados magnéticamente.

El desdoblamiento de espín-espín se explica teniendo en cuenta todos los posibles espines individuales de los protones. En el 1,1-dicloroetano los protones del grupo metilo (CH_3CHCl_2) se encuentran bajo la influencia de un pequeño campo magnético generado por el protón adyacente. En algunas moléculas el campo magnético que incide en algunos protones del grupo CH_3 está alineado con el campo magnético externo, y en otras se alinea contra el campo.

Cuando el protón H_a está alineado con el campo externo, los protones H_b se ven afectados por un campo magnético externo ligeramente más intenso, es decir, se ven desacoplados y absorben a un campo menor. Por otro lado, cuando el campo de H_a está alineado en contra al campo magnético externo, los protones H_b se encuentran apantallados o protegidos, ya que sienten la presencia de un campo magnético menor al externo y, por tanto, absorben a campo más alto. Aproximadamente, el 50% de moléculas de 1,1-dicloroetano tienen a los protones H_a alineados con el campo externo y el otro 50% de moléculas tienen a los protones H_a alineados en contra de él.

La consecuencia es que los protones H_b presentan dos absorciones que dan lugar a dos señales, de idéntica área, que son las que forman el doblete del espectro.

El desdoblamiento de espín es una propiedad recíproca, es decir, si un protón desdobla a otro, el segundo protón debe desdoblar al primero. Así, en el caso anterior el protón H_a genera una señal cuadruplete porque acopla con los tres protones H_b .

De las permutaciones de espines resultan cuatro señales, siendo las dos del centro tres veces mayores que las de los extremos ya que corresponden a tres permutaciones posibles de espín equivalentes (absorben a la misma frecuencia).

Este tipo de análisis que se ha descrito para averiguar el desdoblamiento de espín-espín del 1,1-dicloroetano se puede ampliar para sistemas más complejos. En general, la multiplicidad o número de picos de una señal, viene dada por la regla **N+1**, donde N es el número de protones equivalentes que desdoblan una señal.

1.11.6 Constantes de acoplamiento.

Las distancias entre picos de los multipletes dan mucha información estructural.

A la distancia entre los picos de un multiplete (medida en Herzios) se le llama **constante de acoplamiento** entre los protones magnéticamente acoplados. Se simboliza como **J_{ab}** donde Ha y Hb son los protones que acoplan entre sí.

Las constantes de acoplamiento ayudan a distinguir entre los posibles isómeros de un compuesto, como en el caso del ácido 3-cloropropenoico. Este compuesto presenta dos isómeros geométricos, el ácido *Z*-3-cloropropenoico y el ácido *E*-3-cloropropenoico. Estos dos isómeros pueden distinguirse por RMN debido a las constantes de acoplamiento que presentan las señales debidas a los protones Ha y Hb.

Como se observa, el isómero E presenta mayor constante de acoplamiento entre Ha y Hb que el isómero Z.

1.11.7 Interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H.

La rápida y correcta interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones requiere de mucha práctica. A continuación se citan los pasos a seguir para llevar a cabo el análisis espectral de forma correcta:

1. A partir de la fórmula molecular:

Calcular el número de insaturaciones que posee el compuesto cuya estructura se quiere elucidar. Este número de insaturaciones puede indicar la presencia de anillos, dobles o triples enlaces. El número de insaturaciones se calcula según la siguiente expresión:

$$g = \text{N}^\circ \text{ átomos de C} + 1 - \frac{\text{n}^\circ \text{ átomos H} + \text{n}^\circ \text{ átomos halógeno} - \text{n}^\circ \text{ átomos N}}{2}$$

Relacionar las áreas de integración de los picos con el número de totales de protones de la estructura para obtener el número de protones que representa cada pico individual.

2. La presencia de un singulete ancho en el espectro podría deberse a protones de –NH o –OH. Si el singulete ancho se encuentra más allá de 10 ppm es probable que se trate de un –OH de ácido.

3. Las señales entre 10 y 9 δ son indicativas de la presencia de un aldehído.

4. Las señales que aparecen entre 8 y 7 δ indican la presencia de un anillo aromático.

5. Las señales entre 6 y 5 δ indican la presencia de protones olefínicos. Mediante el valor de la constante de acoplamiento se puede deducir si la olefina es *cis* o *trans*.

6. Las señales entre 4 y 3 δ indican que hay protones en un carbono unido a un grupo electronegativo como es el oxígeno o un halógeno.
7. La presencia de una señal alrededor de 2.5 δ se debe al protón de un alquino terminal.
8. Las señales que aparecen entre 2.5 y 2.1 δ pueden indicar la presencia de protones adyacentes a un grupo carbonilo.

1.12 Generalidades sobre inflamación

1.12.1 Aspectos históricos de la inflamación

El papiro de Ebers describió 3000 A.C. los signos de inflamación. Celsus (siglo I d.C.) describió los cuatro signos cardinales: rubor, tumor, calor y dolor. Posteriormente Virchow en el siglo XIX añadió el quinto signo, pérdida de la función.

Hunter (1793): “la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta Inespecífica”. Cohnheim en el siglo XIX realizó excelentes descripciones del proceso inflamatorio. Metchnikoff en 1882 descubrió la fagocitosis.

Ehrlich: desarrolla la teoría humoral y Lewis estableció el postulado que diversas sustancias inducidas localmente por la lesión, mediaban los cambios vasculares en la inflamación.

Desde que Lewis sugirió la existencia de un mediador como la histamina, un sinnúmero de sustancias involucradas en el proceso inflamatorio han sido descritas, las cuales participan en las distintas fases y manifestaciones de la inflamación, tales como:

vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, edema, quimiotaxis , fiebre, dolor y lesión de tejidos.

1.12.3 Definición y etiología

La inflamación es un estado morbosos complejo, con fenómenos generales, producido en el tejido conjuntivo vascularizado, el cual es una reacción del organismo contra un agente irritante o lesivo.

La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación, la inflamación es útil para destruir, diluir y localizar al agente patógeno y, al mismo tiempo, inicia una cadena de acontecimientos que –dentro de lo posible- reparan y reconstruyen el tejido lesionado. El proceso de reparación se inicia durante las fases iniciales de la inflamación, aunque no finaliza hasta que se ha neutralizado el estímulo lesivo. Durante la reparación, el tejido lesionado es sustituido por la regeneración de las células parenquimatosas nativas, por la proliferación de tejido fibroblástico (cicatrización) o, con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo último es erradicar al organismo de la causa inicial de la lesión y de las consecuencias de la misma, así como de las células y restos tisulares necróticos.

a) Inflamación aguda: Es una respuesta inmediata o inicial al agente lesivo. Es el marcador de los tejidos de los mamíferos al daño celular. Esta respuesta es relativamente inespecífica y sus funciones principales son: eliminar tejidos muertos, proteger frente a la infección local y facilitar el acceso del sistema inmune al área afectada.

Principales componentes de la respuesta inflamatoria aguda

a) Modificaciones en el calibre de los vasos, que originan aumento del flujo sanguíneo

b) Alteraciones en la estructura microvascular, lo cual permite la salida desde la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos.

c) Migración de leucocitos desde el punto de salida de la microcirculación al foco inflamatorio, bajo la influencia de factores quimiotácticos, donde se acumulan.

Posteriormente, los leucocitos fagocitan y ocasionalmente, eliminan el agente lesivo. Tanto durante la quimiotaxis como la fagocitosis, se puede originar lesión tisular por acción de metabolitos tóxicos así como proteasas liberadas al espacio extracelular.

El tipo de leucocito en migración, es dependiente de la etapa de evolución de la inflamación y del tipo de estímulo lesivo. Así, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio entre las primeras 6 a 24 horas, siendo reemplazados por monocitos/macrófagos a las 24 a 48 horas.

Evolución de la inflamación aguda

El proceso inflamatorio agudo, puede tomar diferentes vías, como: la restauración y reparación pronta, formación de abscesos o adoptar la forma crónica, en estos dos últimos casos, pueden terminar en curación (ya sea, por regeneración y/o cicatrización).

Resolución completa en inflamación aguda

Indica la terminación del evento inflamatorio, donde se restablece la estructura normal del tejido, en el sitio donde ocurrió la inflamación y una vez controlado el estímulo o agente que lo originó.

b) Definición de inflamación crónica

Es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) y en la que puede observarse simultáneamente, signos de inflamación activa, de destrucción tisular e intentos de curación por cicatrización.

Ella puede surgir:

a) Como cuadro evolutivo a partir de una inflamación aguda.

b) Frecuentemente se inicia como un evento insidioso, de respuesta solapada y de baja (expresión) y, a menudo asintomática (como puede ser vista en artritis reumatoide, aterosclerosis, tuberculosis y neuropatías crónicas).

La inflamación crónica puede ser observada en los siguientes contextos :

1.- Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos (algunos como el bacilo de Koch, Treponema pallidum y hongos). Estos agentes son de baja patogenicidad e inducen una reacción inmunitaria de hipersensibilidad retardada.

2.- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos (partículas en silicosis, componentes lipídicos plasmáticas tóxicos y aterosclerosis).

3.- Autoinmunidad (enfermedades autoinmunitarias, donde antígenos propios inducen una reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y contra los tejidos del huésped y da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes, tales como: artritis reumatoide y lupus eritematoso.

Características histológicas de la inflamación crónica

Como fue visto, en una inflamación aguda, los rasgos que la caracterizan son: alteraciones vasculares, edema e infiltración por polimorfonucleares neutrófilos. En cambio, una inflamación crónica muestra las siguientes características:

a) Infiltración por células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Demostrando una reacción persistente al agente lesivo.

b) Destrucción tisular (daño inducido principalmente por productos de células inflamatorias)

c) Intentos de reparación del tejido lesionado, mediante sustitución por tejido conectivo, con proliferación de vasos de pequeño calibre (angiogénesis) y especialmente proliferación fibroblástica, es decir, tejido de granulación, el cual conduce a fibrosis.

Células participantes en la inflamación crónica

Macrófago: Así, como en la inflamación aguda el PMN neutrófilo, es la célula más importante y predominante. En la inflamación crónica, la figura central es el macrófago, en especial, por la gran cantidad de sustancias biológicamente activas, que puede secretar como ya ha sido mencionado.

En la inflamación crónica, persiste la acumulación o reclutamiento de macrófagos, mediada por diferentes mecanismos.

El macrófago es uno de los componentes del denominado sistema monocítico-macrofágico (ex-sistema reticuloendotelial) y es considerada una célula primordial en la inflamación crónica. El precursor putativo, el monolito sanguíneo, tiene una vida media de alrededor de 1 día y los macrófagos tisulares, varios meses.

Los macrófagos son activados mediante dos tipos de estímulos:

- a) Por células T activadas (a través de INF gamma) y.
- b) Por estímulos no inmunológicos como: endotoxina y otros mediadores químicos.

Linfocitos: pueden ser de 2 tipos (T y B) y según su estado (activados o células de memoria). Las interacciones recíprocas entre linfocitos y macrófagos y, la secreción por

ambos de mediadores inflamatorios, establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria.

Las células plasmáticas (efectoras de la línea de linfocitos B), elaboran anticuerpos contra el antígeno presente en el área inflamatoria o dirigido a componentes tisulares alterados.

Mastocitos: tienen una distribución amplia y participan tanto en reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Están involucrados en reacciones anafilácticas y en respuesta a parásitos.

Eosinófilos: su actividad inflamatoria es dirigida por una particular quimiocina denominada eotaxina. Los eosinófilos secretan una proteína catiónica (proteína básica principal), la cual es tóxica para parásitos y también para células epiteliales.

Neutrófilo: célula característica de la inflamación aguda, puede ser vista en un proceso inflamatorio crónico, cuando hay persistencia bacteriana, por acción de mediadores producidos por macrófagos o por células necróticas (por ejemplo, en osteomielitis crónica y acción de cigarrillo en pulmón).

Tipos morfológicos de inflamación crónica

a) **Inflamación crónica inespecífica:** se expresa como una difusa acumulación de macrófagos y linfocitos en el área afectada. Posteriormente, los macrófagos estimulan la proliferación fibroblástica, con formación de una cicatriz que reemplaza el tejido normal o funcional.

b) **Inflamación crónica granulomatosa:** es un importante subtipo de inflamación crónica y denominada inflamación crónica de tipo específica (en la cual con mayor o menor precisión se puede reconocer el agente causal). La presencia de ella indica algún grado de capacidad inmune. Está caracterizada por los denominados granulomas, que corresponden a

agregados o acúmulos de macrófagos modificados (células epitelioides), linfocitos y células gigantes multinucleadas, los cuales son producto de una reacción inmune de hipersensibilidad retardada de tipo IV.

La inflamación granulomatosa es inducida por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. El ejemplo más notable de este tipo de inflamación, es la tuberculosis, pero hay otras también de causa bacteriana, algunas infecciones micóticas y no infecciosas (sarcoidosis, beriliosis, acción de sustancias lipídicas irritantes) y cuerpos extraños (talco, suturas y fibras no fagocitadas).

Patrones morfológicos en inflamación crónica y aguda.

Corresponden a variaciones morfológicas de los cuadros básicos de la respuesta inflamatoria.

a) Inflamación serosa: fluído ligero, derivado plasma sanguíneo o de secreción por células mesoteliales de peritoneo, pleura y pericardio (derrame). También, contienen líquido seroso la epidermis o más profundamente en piel (quemadura o infecciones virales).

b) Inflamación fibrinosa: ocurre cuando el aumento de la permeabilidad vascular es suficiente para permitir la salida de grandes moléculas, como la fibrina. El exudado fibrinoso también se puede originar en el intersticio, por acción de un estímulo procoagulante. El exudado inflamatorio fibrinoso es característico de pleura y pericardio. Histológicamente, la fibrina tiene la apariencia de una trama fibrilar eosinófila, la cual es eliminada por fibrinólisis y los restos celulares por macrófagos (resolución), de lo contrario se produce organización del exudado.

c) Inflamación purulenta o supurativa: se caracteriza por la producción de pus o exudado purulento, por acción de las denominadas bacterias piógenas (productoras de pus, por ejemplo, estafilococos). Un forma frecuente de este tipo inflamatorio supurativo agudo, es la apendicitis aguda.

d) Úlceras: es un defecto local (solución de continuidad) o excavación en un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento del tejido inflamatorio necrótico). Ellas son frecuentemente vistas en:

a) Necrosis inflamatoria de mucosa bucal, estómago e intestino (constituyendo el mejor ejemplo de estas lesiones la úlcera péptica gástrica y duodenal) y aparato genitourinario.

b) Inflamaciones subcutáneas de extremidades inferiores (en anomalías de la circulación)

En la fase aguda de estas lesiones, hay un prominente infiltrado polimorfonuclear y dilatación vascular marginal en la solución de continuidad.

Mientras que en la crónica, se observa proliferación fibroblástica, cicatrización y acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos

e) Inflamación catarral: indica un tipo de exudado que se forma en membranas mucosas, caracterizado por un alto contenido mucoso, como ocurre en rinitis y bronquitis.

1.12.4 Vasos y ganglios linfáticos en inflamación

Los Vasos y ganglios linfáticos (y sistema monocítico-macrofágico), constituyen la segunda barrera de contención en la respuesta inflamatoria (por ejemplo, impidiendo la diseminación de una infección).

Los linfáticos drenan el líquido de edema, durante la inflamación, así como también, leucocitos y detritus celulares.

Los vasos linfáticos y ganglios linfáticos, pueden presentar una inflamación secundaria (linfangitis y linfadenitis, respectivamente).

Los productos derivados de monocitos/macrófagos y de otros tipos de leucocitos, pueden producir efectos deletéreos. Por lo tanto, en una evolución persistente e incontrolada, el propio infiltrado inflamatorio se convierte en nocivo y provoca daño tisular, convirtiéndose en un mecanismo patogénico básico en enfermedades humanas agudas y crónicas.

1.12.5 Efectos sistémicos de la inflamación

La fiebre es una de las manifestaciones más notorias, especialmente cuando la inflamación se asocia a infección. Ella es coordinada por el hipotálamo e incluye una serie de respuestas, de la denominada reacción de fase aguda:

- a) Endocrinas y metabólicas (como secreción de proteínas, aumento de glucocorticoides y disminución de vasopresina)
- b) Autónomas (redistribución de flujo sanguíneo, aumento de pulso y presión arterial y disminución de sudoración)
- c) Conductuales (temblor, calofríos, anorexia y otras)

Otras manifestaciones sistémicas

- Leucocitosis (con desviación a izquierda)
- Neutrofilia
- Linfocitosis
- Eosinofilia
- Leucopenia

1.12.6 Infecciones oportunistas

Corresponden a infecciones que habitualmente son inocuas o latentes en sujetos normales (competentes inmunológicamente). Ellas afectan con frecuencia a huéspedes comprometidos por inmunodeficiencias genéticas o adquiridas. Entre estas condiciones podemos mencionar:

- 1.- Tratamientos citotóxicos (neoplasias malignas)
- 2.- Utilización de inmunosupresores (transplantes tisulares o enfermedades autoinmunitarias)
- 3.- SIDA

Entre estas infecciones oportunistas, las hay de tipo viral (Citomegalovirus), bacterianas (Pseudomonas, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes), micóticas (Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Mucor) y parasitarias (Pneumocystis carinii, aunque hay estudios que sugieren que se trataría de un hongo; Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Toxoplasma gondii).

En el SIDA la respuesta a las sustancias modelantes es distinta, ya que existe atenuación de la respuesta inflamatoria, se presenta también regresión de los cambios cutáneos, disminución en la fibrosis, no presentándose alteraciones en la diseminación de la sustancia a sitios vecinos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad por modelantes es una patología de tipo autoinmune que ocurre después de la implantación o infiltración de un agente extraño. Los pacientes desarrollan signos y síntomas locales y sistémicos. Con anormalidades de laboratorio, sugestivas pero no diagnósticas de enfermedad autoinmune de tejido conectivo.

Muchos de los pacientes desconocen la sustancia que se utilizó en su infiltración, ignorando además las complicaciones que se pueden desarrollar con la aplicación de dichas sustancias.

La enfermedad por modelantes constituye uno de los problemas médicos más difíciles de tratamiento. No existe ningún manejo médico adecuado para la enfermedad ni alguna correlación del cuadro clínico con las sustancias inyectadas

Los objetivos del presente estudio son el realizar el análisis clínico patológico de acuerdo a muestras de tejido en pacientes con enfermedad humana por modelantes. El análisis y determinación de sustancias infiltradas mediante espectrometría de resonancia magnética

3. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad humana por adyuvantes constituye en nuestro medio un grave problema de salud; su mejor entendimiento y conocimiento de las características clínicas nos brindará más opciones para su manejo e implementar las medidas preventivas adecuadas.

En la actualidad los servicios de Cirugía Plástica y Reumatología del Hospital General de México, son pioneros en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad humana por adyuvantes, la cual es una patología poco descrita en la literatura médica internacional.

La enfermedad humana por adyuvantes constituye en nuestro medio un grave problema de salud; su mejor entendimiento y conocimiento de las características clínicas nos brindará más opciones para su manejo e implementar las medidas preventivas adecuadas, por lo que al determinar la sustancia inyectada y describir una correlación de signos y síntomas así como el tiempo de aparición de éstos.

4. HIPOTESIS

Si determinamos la sustancia inyectada mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear, entonces ¿podemos correlacionarla con los síntomas y signos para cada una de estas sustancias presentadas en la enfermedad humana por adyuvantes ?

4.1 Hipótesis nula

La hipótesis de nulidad indicará que no hay relación con la sintomatología y la determinación de cada sustancia inyectada.

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la correlación del cuadro clínico de la enfermedad por modelantes en relación a cada una de las sustancias inyectadas detectadas por espectroscopía por resonancia magnética.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer si la espectroscopía por resonancia magnética es útil en el diagnóstico de la sustancia inyectada.
- Identificar el cuadro clínico de cada una de las sustancias inyectadas
- Estandarización del método diagnóstico de acuerdo a resultados

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

Duración de la investigación: de marzo del 2005 a julio del 2007

6.1.1 Definición de universo

- Pacientes con enfermedad por modelantes con sintomatología local o sistémica

6.1.2. Tamaño de la muestra

- Muestreo no probabilístico, sucesivo y por cuota de pacientes candidatos al colgajo libre de epiplón que acudan a la consulta, durante el período de investigación. De acuerdo al archivo y control de consultas del servicio de Cirugía Plástica del Hospital General de México

6.1.3 Definición de las unidades de observación

- Paciente de sexo masculino o femenino de edades de 18 a 50 años con enfermedad por modelantes con sintomatología presente y que aceptaron la realización de la espectroscopía por resonancia magnética

6.1.4. Criterios de inclusión

- Sexo: paciente de sexo masculino o femenino.

- Edad: de 18 a 50 años.
- Pacientes con enfermedad por modelantes con cuadro clínico presente en el momento del estudio.
- Aceptación para el análisis de la sustancia, por medio de espectroscopía por resonancia magnética.

6.1.5. Criterios de exclusión

- Falta de aceptación del paciente para participar en la investigación
- Paciente sin sintomatología en el momento del estudio.
- Paciente que no aceptó la realización de espectroscopía por resonancia magnética

6.1.6. Definición de variables

- Edad:
 - Variable cuantitativa, continua.
Tiempo de vida de un individuo desde su nacimiento hasta el momento del estudio, expresado en años.
- Sexo:
 - Variable cualitativa, dicotómica.
Condición genotípica y fenotípica congénita que asigna a un individuo características sexuales primarias y secundarias correspondientes a masculino y femenino.
- Enfermedad por Modelantes
Patología de tipo autoinmune que ocurre después de la implantación o infiltración de un agente extraño. Se relaciona

con la transformación inmunogénica de antígenos propios, secundaria a una alteración química, física o biológica; o bien, con antígenos extraños que inducen una respuesta inmune que produce una reacción cruzada con los antígenos propios.

6.1.7. Variables de evaluación de resultados

- Cuadro Clínico.

Signos y síntomas presentados en la enfermedad por adyuvantes.

- Determinación de Sustancias Infiltradas.

Por medio de espectroscopía por resonancia magnética se busca la composición química de la sustancia infiltrada.

6.2 Procedimiento.

Se incluyeron en el estudio pacientes con el diagnóstico de enfermedad humana por adyuvantes, tratados quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General de México, cuyas muestras de material infiltrado pudieron ser analizadas para determinar el tipo exacto de sustancia empleada, el estudio fue llevado a cabo de enero del 2005 a agosto del 2007, agrupando un total de 8 pacientes (7 mujeres).

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad humana por adyuvantes que fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico, relacionado con la resección de las áreas afectadas con la sustancia modelante.

Durante el momento del procedimiento quirúrgico se tomaron muestras de tejido afectado el cual contuviera la sustancia modelante. El tamaño de las muestras fue no mayor a 2 cm³, para mayor facilidad al momento del procesamiento de la sustancia, para determinar su composición, se prefirió muestras en estado líquido.

Este tejido se colocó en un envase estéril sin ningún tipo de sustancia preservadora para poder ser enviado a análisis de espectrometría por resonancia magnética.

Cuando se presentó salida de líquido de forma espontánea al momento del procedimiento quirúrgico se recolectó en una jeringa la cual se selló para enviarla a análisis. Una vez recolectadas las muestras se enviaron para procesamiento al Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

El análisis de la sustancia se realizó en solución de deuterio cloroformo en un espectrómetro Broker Avance ó Varian Unity que operan a 300 MHz de radiofrecuencia para la determinación del protón. El proceso de determinación de compuesto exacto de la sustancia empleada es reportado en un lapso de 72 hrs.

Fue necesario que la sustancia a analizar se encontrara en estado líquido, por lo anterior las muestras de tejido fueron solubilizadas en cloroformo. Todas las piezas quirúrgicas fueron enviadas a estudio histopatológico a la Unidad de Patología del Hospital General de México.

Se llenó una hoja de recolección de datos, de los pacientes incluidos en el estudio la cual incluyó la ficha de identificación del paciente; así también, los principales signos y síntomas reportados en las descripciones de pacientes con enfermedad humana por adyuvantes.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis y correlación de los síntomas presentes en cada paciente, tiempo de aparición de estos, de acuerdo al tipo de sustancia empleada.

Se reportaron los resultados en tablas y gráficas para su mejor entendimiento.

6.4 Aspectos éticos y de bioseguridad

Se explicó de manera amplia y detallada a los pacientes el procedimiento diagnóstico al que serían sometidos.

Se informó que los beneficios obtenidos serían iguales o mayores a los esperados de no realizarse el estudio. De aceptar participar, se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado.

6.5 Relevancia y expectativas

Correlacionar la sintomatología de los pacientes con enfermedad humana por adyuvantes con la sustancia inyectada. Conocer de mejor manera la enfermedad humana por adyuvantes, en nuestra población mexicana, para ofrecer a los pacientes mejor calidad en su manejo.

7. RESULTADOS.

En el estudio descriptivo y observacional presentamos 8 pacientes con inyección por modelantes, 7 mujeres y un hombre. Los 8 pacientes desconocían la sustancia inyectada, la cual fue estudiada en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Los pacientes femeninos se inyectaron tres en glándulas mamarias, tres en glúteos, una en glúteos y mamas , y el paciente masculino en mentón.

El tiempo de aparición de síntomas fue a los 4, 5, 6 y 21 años. Predominando la sintomatología local sobre la sistémica.

Se reporta a continuación cada caso con sus características.

| Caso | 1 |
|--|--|
| Edad | 43 |
| Género | F |
| Sitio infiltrado | Glúteos |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 5 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite comestible |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección parcial |
| Reporte histopatológico | Inflamación crónica granulomatosa de tipo cuerpo extraño |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |

| | |
|----------------------------------|----|
| Artralgias | Si |
| Ataque al estado general | Si |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | No |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | Si |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Úlceras | No |

| | |
|--|--|
| Caso | 2 |
| Edad | 28 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Glúteos |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 3 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite mineral |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección parcial |
| Reporte histopatológico | Inflamación crónica granulomatosa de tipo cuerpo extraño |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |
| Artralgias | Si |
| Ataque al estado general | No |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | No |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | Si |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | Si |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | Si |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | Si |

| | |
|--|--|
| Caso | 3 |
| Edad | 49 |
| Genero | M |
| Sitio infiltrado | Mentón |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 25 años |
| Determinación de material por espectrometría | Silicón |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección parcial |
| Reporte histopatológico | Inflamación crónica granulomatosa de tipo cuerpo extraño |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |
| Artralgias | No |
| Ataque al estado general | No |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | No |
| Fístulas | Si |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | Si |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | Si |

| | |
|--|--|
| Caso | 4 |
| Edad | 45 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Glúteos |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 8 años |
| Determinación de material por espectrometría | Silicón |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección parcial |
| Reporte histopatológico | Inflamación crónica granulomatosa de tipo cuerpo extraño |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | Si |
| Artritis | Si |
| Artralgias | Si |
| Ataque al estado general | Si |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | Si |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | Si |
| Necrosis cutánea | Si |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | Si |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | Si |

| | |
|--|------------------------|
| Caso | 5 |
| Edad | 38 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Mamas |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 4 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite comestible |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Mastectomia |
| Reporte histopatológico | Mastitis granulomatosa |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | Si |
| Artritis | Si |
| Artralgias | Si |
| Ataque al estado general | Si |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | Si |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | No |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | No |

| | |
|--|---------------------------------|
| Caso | 6 |
| Edad | 37 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Mamas |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 6 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite mineral |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección de nódulos |
| Reporte histopatológico | Infiltrado inflamatorio crónico |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |
| Artralgias | No |
| Ataque al estado general | Si |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | Si |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | No |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | No |

| | |
|--|---------------------------------|
| Caso | 7 |
| Edad | 48 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Mamas, glúteos |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 6 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite comestible |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Resección parcial |
| Reporte histopatológico | Infiltrado inflamatorio crónico |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |
| Artralgias | No |
| Ataque al estado general | No |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | No |
| Fístulas | No |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | No |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | No |

| | |
|--|---------------------------|
| Caso | 8 |
| Edad | 27 |
| Genero | F |
| Sitio infiltrado | Mamas |
| Sustancia que se dijo fue infiltrada | Desconoce |
| Intervalo de aparición de los síntomas | 6 años |
| Determinación de material por espectrometría | Aceite mineral |
| Procedimiento quirúrgico realizado | Mastectomia subcutánea |
| Reporte histopatológico | Mastopatía por modelantes |
| Síntomas presentes | |
| Adenopatías regionales | No |
| Artritis | No |
| Artralgias | No |
| Ataque al estado general | Si |
| Aumento de la temperatura local | Si |
| Cambios en la textura de la piel | Si |
| Cambios de color de la piel | Si |
| Dolor | Si |
| Edema | Si |
| Fiebre | Si |
| Fístulas | No |
| Induración | Si |
| Inflamación | Si |
| Lesiones a distancia | No |
| Necrosis cutánea | No |
| Nodulaciones | Si |
| Migración del material | No |
| Piel de naranja | Si |
| Paniculitis | Si |
| Ulceras | No |

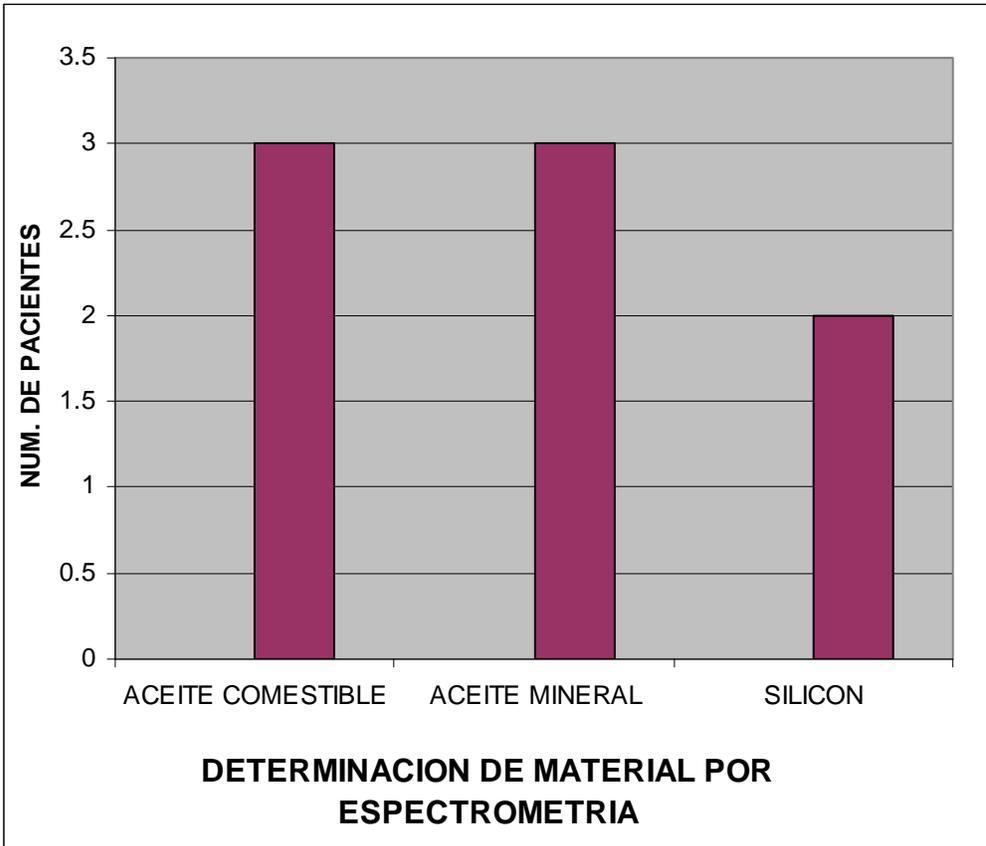
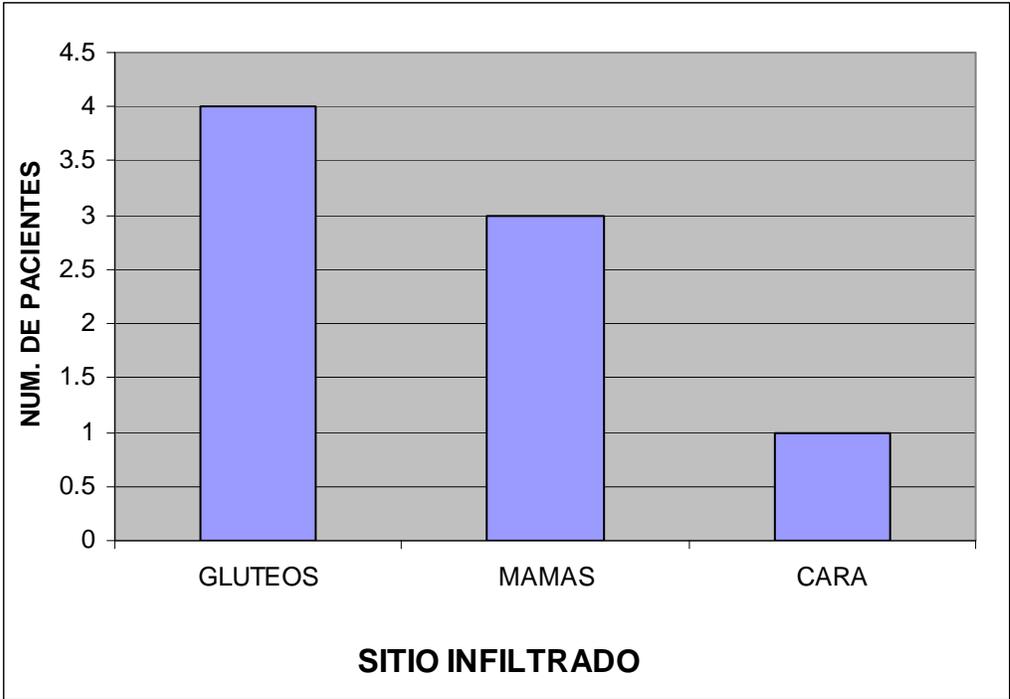
Se determinó como agente infiltrado, en su mayoría, la presencia de sustancias oleosas; estas fueron, aceite mineral y aceite comestible. En sólo dos casos se encontró silicón.

En los pacientes infiltrados con aceite mineral, se encontró que la sintomatología inició antes que en aquellos infiltrados con silicón; en los cuales, el tiempo de aparición de sintomatología tomó hasta 25 años.

Con los aceites se encontró sintomatología local de forma mas frecuente, a diferencia de síntomas sistémicos, así también la presencia de úlceras.

De los pacientes infiltrados con silicón 50% desarrollo úlceras y el 100% desarrolló síntomas generales.

Los pacientes con silicón presentaron mayor migración de la sustancia, a diferencia de los de aceite mineral y comestible.



8. Discusión.

Desde 1964 donde Miyoshi reporta 2 pacientes con enfermedad del tejido conectivo secundario a inyección de materiales extraños por propósitos cosméticos, se dio el término usado por este autor: “Enfermedad humana por adyuvantes”. En la actualidad, se han reportado varios trabajos en relación a la respuesta inflamatoria y a los efectos de cada sustancia.

Las primeras respuestas clínicas de nuestros pacientes son similares a las series reportadas mundialmente, iniciando con sintomatología local, cambio de temperatura, cambios de textura de la piel e induración. Posteriormente se agrega dolor, edema, fiebre y artralgias como los síntomas más frecuentes.

La respuesta inflamatoria se da con síntesis espontánea intracelular de IL 1 por los macrófagos y se acelera la producción de ácido hialurónico por los fibroblastos. Ya es comprobado en varias series la asociación de enfermedad autoinmune y la inyección de modelantes.

Este tipo de procedimientos son realizados por personal no calificado quienes prometen cambios en el contorno corporal a bajo costo aunado a la ignorancia de los pacientes y sus familiares. En nuestro trabajo todos los pacientes desconocían la sustancia que había sido inyectada, al igual que el 90% de los pacientes en nuestro medio, por lo que resulta difícil evaluar los riesgos y evolución de la enfermedad.

Durante el análisis de los resultados se buscó correlacionar la sintomatología con la sustancia inyectada. Se presentó en su mayoría sustancias oleosas; aceite mineral y comestible. La minoría fue con silicón. Mas del 50% de los casos se inyectaron buscando mejoría estética en glúteos, al igual que la mayoría de las series reportadas.

En los casos que tuvieron aplicación de aceites (6) se encontró que la sintomatología inicia antes que con el silicón siendo presentes éstos hasta los 25 años, al igual que el estudio de Hage que reporta sintomatología por silicón hasta los 24 años posterior a su inyección

Otro punto importante es que con los aceites se presentó más frecuente síntomas locales, así como la presencia de úlceras. Por otra parte, con el silicón todos los casos presentaron síntomas generalizados, el 50% presentó úlceras así como artralgias.

A pesar de dicha comparación en la sustancia inyectada y la sintomatología, es importante realizar estudios con un mayor tiempo de seguimiento, del tipo cohorte ,ya que la presencia tardía de la sintomatología en pacientes con inyección de silicón puede ser la causa de que en éstos encontremos sintomatología sistémica y en los de inyección de aceites no presentarse por tener menos tiempo de evolución.

Otra diferencia en las sustancias es que en el silicón la sustancia migró en todos los casos, igual que la serie reportada por Ortiz Monasterio y colaboradores en 1972, y en el 86.7% de los casos infiltrados con aceites no se encontró migración de la sustancia.

En estudios experimentales la inyección en ratas causaba sintomatología local predominantemente y reacción inflamatoria. Pero en nuestros pacientes la presentación clínica fue tardía y mas agresiva que en los estudios experimentales.

Si bien estos resultados se necesitan valorar y estudiar con una muestra mayor de casos, es importante determinar el tipo de sustancia, para que sirva de pronóstico y podamos ofrecer mejores expectativas de manejo para la enfermedad.

9. Conclusión.

Durante nuestra revisión y análisis de casos encontramos que los pacientes con inyección de silicón tienen presentación clínica más tardía que las sustancias oleosas. Pero éstas son más agresivas y sistémicas. También se presenta mayor migración del silicón a diferencia de los aceites.

Nuestro trabajo confirma que el silicón tiene peor pronóstico clínico a largo plazo que la inyección de sustancias oleosas como el aceite mineral y comestible, por lo que al estudiar las sustancias inyectadas de nuestros pacientes puede ayudar a evaluar el pronóstico y mejorar el tratamiento de la enfermedad por modelantes.

10- Bibliografía.

- 1- Cabral, A. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 257
- 2- Ortíz Monasterio, F. Management of patients with complications from injections of foreign materials into the breast. *Plast Reconstr Surg* 1972;50:42
- 3- Haddad, J. Reconstrucción mamaria con colgajo de TRAM bilateral en pacientes mastectomizadas por mastopatía por modelantes. *An Med* 2006; 51:24
- 4- Enríquez, L. Lipogranuloma esclerosante por modelantes. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2007: 16; 19
- 5- Gutiérrez, E. Mastectomía y reconstrucción inmediata bilateral en lipogranuloma esclerosante mamario causado por inyección de modelantes. *Reporte de un caso. Cirugía Plástica* 2003; 13:123.
- 6- Hage, J. The devastating Outcome of massive subcutaneous injection of highly viscous fluids in male-to-female transsexuals.
- 7- Ho, W. Management of paraffinoma of the breast: 10 years' experience. *Br J Plast* 2001;54: 232
- 8- Behar, T. Sclerosing Lipogranulomatosis: A case report of scrotal injection of automobile transmission fluid and literature review of subcutaneous injection of oils. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:352
- 9- Ellenbogen, R. Injectable Fluid Silicone Therapy. *JAMA* 1975; 20: 234
- 10- Rosenthal, D. Destructive arthritis due to silicone: a foreign-body reaction. *Radiology* 1983; 149: 69
- 11- Kumagay, Y. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. *Arthritis Rheuma* 1984;27:12
- 12- Di Benedetto G. Paraffin oil injection in the body: an obsolete and destructive procedure. *Ann Plast Surg* 2002; 49:391.
- 13- Smetana H. Sclerosing lipogranuloma. *Arch Pathol* 1950; 50: 296