



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

TITULO DE LA TESIS

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA CALIDAD
DE VIDA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD
HUMANA POR ADYUVANTES**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DAVID ALEJANDRO VARGAS GUTIÉRREZ

ASESOR:

DR. GABRIEL MEDRANO RAMÍREZ

Ciudad de México, 22 julio de 2019

Facultad de Medicina





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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

CIUDAD DE MÉXICO A 22 DE JULIO DE 2019



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

"EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES
CON ENFERMEDAD HUMANA POR ADYUVANTES"

Handwritten signature of Dr. Gabriel Moctano Ramirez in black ink, written over a horizontal line.

Firma del Tutor
Dr. Gabriel Moctano Ramirez

Handwritten signature of Dr. Antonio Cruz Estrada in black ink, written over a horizontal line.

Firma del profesor titular del curso de medicina interna
Dr. Antonio Cruz Estrada

Handwritten signature of David Alejandro Vargas Gutiérrez in black ink, written over a horizontal line. The initials "MD" are visible above the signature.

Firma del alumno
David Alejandro Vargas Gutiérrez

DEDICATORIAS

- A mis padres Ernestina y Francisco que siempre me supieron guiar por el camino del éxito a pesar de las adversidades y me brindaron apoyo incondicional durante esta travesía.
- A Karina por todo su cariño y comprensión.

Agradecimientos

- ✚ A mi maestro el **doctor Gabriel Medrano Ramírez** ya que deposito en mí su confianza, me brindo su conocimiento y participo con entusiasmo durante la realización de este proyecto.
- ✚ A la doctora **Ingris Peláez Ballestas** que nos apoyó con la estructuración, el análisis y la innovación durante la construcción de este trabajo.
- ✚ Al **servicio de Reumatología** del Hospital General de México ya que proporciono las facilidades para el desarrollo de este proyecto.
- ✚ A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, le ofrezco mi gratitud eterna por haberme formado como un especialista con las competencias y aptitudes necesarias para enfrentarme a las exigencias de la medicina actual; al **Hospital General de México** por haberme enseñado que para ser un buen internista se tiene que ser un buen médico.

ÍNDICE

1. RESUMEN	Página 6
2. MARCO TEÓRICO	Página 7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Página 11
4. JUSTIFICACIÓN	Página 12
5. HIPÓTESIS	Página 12
6. OBJETIVOS	Página 13
7. METODOLOGÍA	Páginas 13 – 18
7.1. POBLACIÓN	
7.2. TAMAÑO DE MUESTRA	
7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	
7.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	
PROCEDIMIENTO	
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Página 19
9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	Página 19
10. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS	Página 19
11. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	Página 19
12. RECURSOS NECESARIOS	Página 20
13. RESULTADOS	Página 20
14. DISCUSIÓN	Página 25
15. CONCLUSIONES	Página 27
16. REFERENCIAS	Página 27
17. APÉNDICE 1	Página 30
18. APÉNDICE 2	Página 34
19. APÉNDICE 3	Página 35

Resumen

Introducción: La enfermedad Humana por adyuvantes (EHA) es una enfermedad crónica, discapacitante y que por tanto impacta en la calidad de vida de los pacientes.

Euro-QoL 5D 3L es una herramienta propuesta en 1990 con el fin de determinar la calidad de vida es un sistema de descriptivo de preguntas con tres niveles de severidad por dominio. Se ha validado en población latinoamericana y es frecuentemente usado en población con enfermedades reumáticas debido a ello se utiliza de manera sistemática en la consulta externa de reumatología en todos los pacientes.

Objetivo: Este estudio pretende identificar los cambios en la calidad de vida de los pacientes con EHA después de haber recibido tratamiento inmunosupresor por al menos 6 meses.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo entre agosto 2018 y abril 2019 basado en registros clínicos provenientes de la evaluación sistemática durante la consulta externa del servicio de reumatología del HGM, se incluyeron los registros de pacientes de cualquier género mayores de 18ª que justificaron el diagnóstico de EHM y que recibieron tratamiento inmunosupresor por al menos 6 meses a los cuales se les realizó de manera consecutiva la evaluación de la calidad de vida por medio del cuestionario Euro-QoL 5D-3L (presentes en el expediente clínico) evaluando el registro de la consulta inicial y el registro que se obtuvo a los 6 meses. Se capturaron los datos de manera retrospectiva de expedientes que cumplan criterios de inclusión en una base de datos de SPSS V 24. Se analizaron las variables cualitativas dicotómicas por medio de una prueba de X², y las variables cuantitativas por medio de una prueba T de Student este proyecto fue aprobado previamente por el comité de ética del HGM.

Resultados: La calidad de vida evaluada con Euro-QoL 5D-3L demostró mejoría en los rubros de movilidad 33 (47.1%), cuidados personales 43 (61.4%), el 34.2% (24) de los pacientes en el parámetro ansiedad/depresión refirió sentirse moderadamente ansioso o deprimido en comparación con 28.5% (20) de los pacientes que no refirieron sentirse deprimidos, concordando con el dominio dolor el cual 35 (50%) de los pacientes refirieron tener dolor moderado comparado con los pacientes quienes en la última semana no han presentado

dolor 9 (12.8%), finalmente el análisis semi-cuantitativo demostró que los pacientes que mejoraron tuvieron puntajes más altos en la evaluación global (0.76) comparado con los pacientes que estuvieron peor (0.31) y los que se encontraron igual (0.62) demostrando diferencia entre el grupo que mejoro comparado con el que no mejoro ($p=0.021$), sin embargo no existe diferencia entre el grupo con mejoría comparado con el grupo que se mantuvo igual.

Palabras clave: Enfermedad por modelantes, Euro-Qol 5D, Enfermedades autoinmunes, tratamientos.

MARCO TEÓRICO

La palabra "adyuvante" viene de la palabra latina adjuvare, que significa ayudar, es decir, adyuvante es cualquier sustancia que actúa para acelerar, prolongar o potenciar la respuesta inmune específica a un antígeno". El síndrome autoinmune/auto inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) es un conjunto de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas similares con un común denominador la exposición a una sustancia que es capaces de desencadenar hiperactividad de la respuesta inmunitaria. De este complejo síndrome derivan 4 trastornos conocidos como siliconosis, Síndrome de la guerra del Golfo, Miofascitis macrofágica, y fenómeno pos vacunación, debido a que las manifestaciones clínicas de estos síndromes son similares se propusieron los criterios de clasificación de Shoenfeld- Agmon-Levin para clasificar a estos pacientes que incluyen criterios mayores definidos como el antecedente de la exposición a un factor adyuvante externo (infecciones, vacunación, silicón.) más la presencia de una manifestación clínica típica como mialgias o miositis, artralgiyas o artritis, fatiga crónica, presencia de neuropatías desmielinizantes, deterioro cognitivo, fiebre, boca seca, presencia de lesiones histológicas típicas en los órganos involucrados y que el retiro quirúrgico de la sustancia produzca mejoría de los síntomas, además proponen criterios menores que se refieren a la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra la sustancia adyuvante, la presencia de un subtipo HLA específico o que el paciente desarrollo manifestaciones clínicas de otra enfermedad autoinmune. (1,2,3)

En 2018, Vera-Lastra y colaboradores proponen un nuevo subtipo de este síndrome llamado ASIA inducido por aceite mineral (ASIA-MO) el cual comparte las manifestaciones previamente descritas sin embargo difiere en que la sustancia adyuvante en este caso son sustancias oleosas que se infiltran en diferentes regiones corporales con propósitos estéticos. (4)

El uso de sustancias modelantes con fines médicos tiene su origen desde 1899, en donde Gertsuny describió las complicaciones tras el uso de prótesis de parafina en pacientes a los que se les había realizado orquiectomía como consecuencia de tuberculosis testicular. A partir de 1940, en Europa, Estados Unidos y Japón se emplearon el silicón líquido, así como mezclas de este con sustancias oleosas (Sakurai en Japón). Estas sustancias se dejaron de utilizar en los años 60 por sugerencia de los Servicios de Salud en Estados Unidos (FDA). (5) El término enfermedad humana por adyuvantes (EHA) fue introducido por primera vez por Miyoshi y cols en 1973 y se refiere a un síndrome clínico parecido a la artritis por adyuvantes en ratas. Este autor describió por primera vez la aparición de una enfermedad similar a una conectivopatía en dos pacientes después de cirugía estética con inyección de parafina varios años antes. (6)

En el servicio de reumatología del HGM realizó un estudio descriptivo con 279 pacientes, el cual tenía como objetivo caracterizar a la población de pacientes con EHA, se identificó que el 84% de población infiltrada era del sexo femenino, con una media de edad 36 años (21-81). La proporción de infiltración fue la siguiente, glúteos (56%), mamas (47%), piernas (24%), caderas (17%), muslos (17%), cara (11%). El 35% se aplicó 1 litro, el 15% de 2 a 5 litros, el 3% de 6 a 8 litros y más de 8 litros casi el 5%; la sustancia más frecuente identificada por el paciente fue aceite mineral (41.4). Se identificaron a la manifestaciones clínicas en locales y sistémicas, las primeras fueron hiperemia (68.5%), dolor (62.8%), nódulos (61.4%), engrosamiento de la piel y de tejido subcutáneo (55.7%), hiperpigmentación (54.2%), neoformaciones venosas (34.2%), otros cambios inflamatorios (54.2%), y migración de la sustancia infiltrada a sitios distantes, en cuanto a las manifestaciones sistémicas se desarrolló fiebre en (45%), artralgiás (36%), mialgiás (8.5%), poliartritis (8%), y fenómeno de

Raynaud (2.8%). El 9% de los pacientes presento enfermedad autoinmune asociada al tejido conectivo. (7)

Se han propuesto diversos modelos fisiopatológicos para explicar el fenómeno inmunológico en la enfermedad por adyuvantes, el más aceptado emplea la teoría del mimetismo molecular de conjuntos específicos de moléculas evolutivamente conservadas que incluyen liposomas, lipopolisacáridos, componentes de paredes celulares bacterianas y ácidos nucleicos fagocitados tales como DNA de doble cadena (DNAdc). A medida que los sistemas inmunológicos han evolucionado para reconocer estos restos antigénicos específicos, la presencia de un adyuvante puede aumentar en gran medida la respuesta inmune innata, aumentando las actividades de las células dendríticas (DC), linfocitos, macrófagos y fibroblastos. (8) Otros mecanismos propuestos para desencadenar la respuesta auto-inflamatoria, se debe al reconocimiento antigénico del adyuvante con receptores de reconocimiento de patrones ligados a la membrana (tipo TOLL), los cuales se han vinculado con los receptores tipo 2 y 6 predisponiendo a desencadenar trastornos autoinmunitarios, debido a que estimulan segundos mensajeros intracelulares como MyD88, IRAK1 los cuales son inductores de mediadores humorales y celulares capaces de inducir la inmunidad adquirida. (9)

Cabral y cols, identificaron los patrones serológicos e histológicos de 30 pacientes que se aplicaron previamente silicón y aceite mineral, encontrando que en promedio a los 6 años desarrollaron manifestaciones de EHA; de estos, el 76% presentó ANA'S positivos en suero, así como síntesis espontanea de IL-1, los fibroblastos demostraron una mayor proliferación temprana a la estimulación leucocitaria, y secreción de 3-5 más ácido hialurónico que el grupo control (10). Un ensayo en modelos murinos reportó que la inyección subcutánea de aceite mineral genera lipogranulomas esclerosantes, y la administración sistémica generó la misma lesión en ganglios linfáticos, hígado y bazo. (11)

En el 2012 Vera y col, realizaron un estudio descriptivo para caracterizar las manifestaciones de autoinmunidad en pacientes que cumplieran criterios de clasificación para EHA. se estudiaron 50 pacientes de $44,4 \pm 10$ años. El tiempo medio entre la aplicación de sustancias y el inicio de los síntomas fue de $4,5 \pm 4,3$ años, el 82% de los pacientes fueron inyectados

con aceite mineral, 18% recibieron otras sustancias, 60% presentaron manifestaciones autoinmunes no específicas, mientras que 40% pacientes cumplieron con los criterios para una enfermedad autoinmune definida. Las anomalías detectadas por laboratorio fueron anemia, hipergammaglobulinemia policlonal, elevación de la velocidad de sedimentación globular y ANA positivo, patrón predominantemente homogéneo y moteado presente en dos tercios del caso. Se detectaron anticuerpos anti-ds-DNA en tres pacientes, títulos del factor reumatoide oscilaron entre 1:80 y 1: 280, la histología revela infiltrado inflamatorio crónico en todos los pacientes, con formación de granuloma de cuerpos extraños, fibrosis, vesículas oleosas y vasculitis de vasos medianos y pequeños (12).

Hennekens y cols. Reportaron en una cohorte retrospectiva de más de 10,000 mujeres con implantes mamarios de silicón en el cual se determinó un RR de 1.24 (IC 95% 1.08-1.41) para el desarrollo de cualquier enfermedad definida del tejido conectivo, sin embargo, en diferentes publicaciones se ha documentado la asociación independiente entre el uso de implantes de silicón y la presencia de síntomas aislados de enfermedades del tejido conectivo. (13)

Debido a que se trata de una enfermedad crónica, que afecta a la apariencia corporal y limita las actividades cotidianas debido al dolor Vera Lastra y cols. realizan un estudio para determinar la prevalencia de fibromialgia (FM) y depresión en 50 pacientes con EHA comparada con 50 pacientes con esclerosis sistémica (ES) determinando que la prevalencia de depresión fue del 72% en los pacientes con EHA vs 46% de los pacientes con ES y FM 66% en EHA vs 48% ES por lo cual se considera un trastorno que impacta en la calidad de vida. (14)

La evaluación de la calidad de vida cobra importancia como una forma de determinar la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Existen múltiples instrumentos para la evaluación de la calidad de vida, sin embargo, en este proyecto se buscó que la herramienta a utilizar fuera genérica, fácil de aplicar, reproducible y validado para la población latinoamericana, por lo cual EuroQol-5D es un cuestionario que cumple con las características previamente descritas. Euro QoL 5D-3L es una herramienta introducida en 1990 motivado por una iniciativa internacional para evaluar la calidad de vida de forma más

estandarizada y se ha validado en más de 170 países, entre ellos España y América latina (15), consta de 5 dominios evaluables que son movilidad, cuidados personales, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad y depresión y los subclasifica en 3 niveles de severidad, finalmente cuenta con una evaluación subjetiva y una evaluación objetiva o numérica estandarizada para distintas poblaciones, puede ser empleado para autoevaluación(16)

Este instrumento fue utilizado para evaluar la calidad de vida en pacientes mexicanos con espondilitis anquilosante con un buen rendimiento (17), y debido a que en EHM no existe en la literatura un estudio previo que evalué la calidad de vida decidimos utilizar esta herramienta de evaluación.

El tratamiento médico de los pacientes con ASIA debe ser multidisciplinario, debido a las diversas reacciones que puede tener el paciente. El equipo que atiende al paciente debe incluir un reumatólogo, internista, psiquiatra, dermatólogo, angiólogo, cirujano plástico, neurólogo, psicólogo, urólogo y un especialista en rehabilitación, entre otros (18), por otra parte, de manera empírica han sido utilizados diferentes fármacos basado en la etiopatogenia de la enfermedad, estos fármacos han sido inmunosupresores e inmuno moduladores (19) (20). Recientemente se creó un registro internacional de síndrome de ASIA en el cual se analizan los tratamientos empleados en de 300 pacientes del cual 35% fueron tratados con glucocorticoides, 19% con FARME's y 1.3% fueron tratados con algún tipo de anti-TNF. (21) Además, hasta el 10% de los pacientes requerirán el retiro quirúrgico del material para modificar el curso de la enfermedad (22) (23).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EHA como problema de salud pública es una entidad que ocasiona un impacto en el estado de salud, calidad de vida y aspecto biopsicosocial. Actualmente no existe una terapéutica estandarizada que demuestre eficacia, seguridad y efecto sobre la calidad de vida de los enfermos. Es una enfermedad infradiagnosticada y sub registrada ya que con frecuencia esta enfermedad pasa inadvertida o se confunde con otros diagnósticos se reconoce que 4 de cada 10 pacientes que se infiltran sustancias con fines modelantes desarrollaran la

enfermedad. Estos fenómenos al tener un componente autoinmune multisistémico con capacidad de generar múltiples comorbilidades crónicas que requieren en ocasiones de hospitalización, intervenciones quirúrgicas, uso de tratamientos antimicrobianos lo que impacta de manera importante en los costos al sistema de salud.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la EHA es una enfermedad crónica, que se presenta hasta el 35% de pacientes que son sometidos a la infiltración de sustancias con fines estéticos, a pesar de estos datos aún existe un subregistro debido a la alta frecuencia de infiltraciones clandestinas. Por eso y al no existir recomendaciones específicas, la Justificación es evaluar el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con EHA y que han recibido algún tratamiento con la finalidad de extender una recomendación para tratamiento y futuros ensayos.

HIPÓTESIS

Debido a que EHA es una enfermedad caracterizada por la desregulación del sistema inmune ya que activa la inmunidad innata y genera manifestaciones crónicas he incapacitantes que intervienen sobre la calidad de vida, los métodos para evaluar la calidad de vida son varios, uno de los métodos utilizados de manera cotidiana es el Euro-QoL 5D-3L el cual consiste en un cuestionario que toma en cuenta múltiples dimensiones de la calidad de vida y las subdivide en grado de severidad este instrumento se realiza de manera consecutiva en cada una de las consultas de los pacientes, por lo que planto la siguiente hipótesis.

- **H1:** Si se administra tratamiento con fármacos inmunosupresores por al menos 6 meses a los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Humana por Adyuvantes entonces la calidad de vida mejorara.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el impacto sobre la calidad de vida evaluado por medio del instrumento Euro-QoL 5D de las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en el departamento de reumatología para el tratamiento de la enfermedad humana por adyuvantes.

Objetivos Específicos

- Identificar el porcentaje de adherencia referida por el paciente
- Determinar los factores asociados al fracaso terapéutico
- Verificar la proporción de pacientes que logró suspender el uso de glucocorticoides.
- Evaluar la proporción de pacientes que ameritó tratamiento quirúrgico por el servicio de cirugía plástica HGM
- Reconocer las manifestaciones clínicas que se modifican con el tratamiento

METODOLOGÍA

- **Tipo y diseño del estudio**
- **Finalidad:** Observacional
- **Interferencia del investigador:** Analítico
- **Secuencia temporal:** Longitudinal
- **Ocurrencia de la información:** Retrospectivo

POBLACIÓN

Se incluirán en el proyecto a todos los registros clínicos obtenidos de expedientes de pacientes de cualquier género mayores de 18a que tengan diagnóstico de EHA de la clínica de tejido conectivo del servicio de reumatología del HGM que hayan recibido algún tratamiento inmunosupresor por al menos 6 meses.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cálculo del tamaño de la muestra para una población desconocida

$$n = \frac{Z^2 pq}{E^2}$$

Z= Nivel Confianza= 95%

P= probabilidad de éxito (variable positiva)

Q= probabilidad de fracaso (variable negativa)

E= Precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

Add: cuando no se cuenta con estudios previos $P+Q = 1$

Tabla 1: Valores de z para varios niveles de confianza

Nivel de confianza (%)	Valor de z
50	0.67
68	1.00
80	1.29
90	1.64
95	1.96
95.4	2.00
99	2.58
99.7	3.00
99.9	3.29

$$Z = (1.96) (1.96) = 3.84$$

$$P = 0.5$$

$$Q = 0.5$$

$$E = 5\% (0.05) (0.05) = 0.0025$$

$$\underline{N = 384}$$

Aguilar-Barojas, Saraí Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud en Tabasco, vol. 11, núm. 1-2, enero-agosto, 2005, pp. 333-338

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

- Disponibilidad de registros clínicos obtenidos de expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de tejido conectivo con antecedente de infiltración de sustancias modelantes.
- Que los registros justifiquen el diagnóstico de EHA a través del cumplimiento al menos de dos criterios mayores, o 1 criterio mayor y dos menores, de Shoenfeld-Agmon-Levin (ANEXO 2) (3)
- Registros de pacientes mayores de 18ª de cualquier género.
- Seguimiento mayor o igual a 6 meses
- Se identifique claramente en el expediente clínico la indicación de tratamiento inmunosupresor (metotrexate, prednisona, azatioprina, tacrolimus, colchicina o la combinación de estos por al menos 6 meses)
- Presencia del registro de calidad de vida Euro-QoL 5D-3L (se utiliza de manera sistemática en la consulta externa) con el registro de la consulta inicial y a 6 meses de seguimiento (Anexo 1)
- Que se consigne el registro de adherencia terapéutica.
- Se reconozca la presencia de las manifestaciones clínicas en la consulta inicial y 6 meses subsecuentes

Criterios de exclusión:

- Que el expediente clínico no se encuentre disponible para su evaluación.
- Discontinuidad de la información relacionada con el material infiltrado, el volumen y los tiempos de infiltración.
- Que en los registros clínicos no se especifiquen las manifestaciones clínicas presentes en el momento de diagnóstico o durante el seguimiento

- No contar con el registro de la temporalidad del tratamiento o el tratamiento no se indicará por al menos 6 meses.
- Contar con solo 1 registro de calidad de vida en el expediente clínico

Criterio de eliminación:

- No aplica por ser un estudio retrospectivo

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Independientes:

Edad

Género

Tratamiento inmunosupresor

Dependientes:

Calidad de vida

Manifestaciones clínicas

Enfermedad Autoinmune

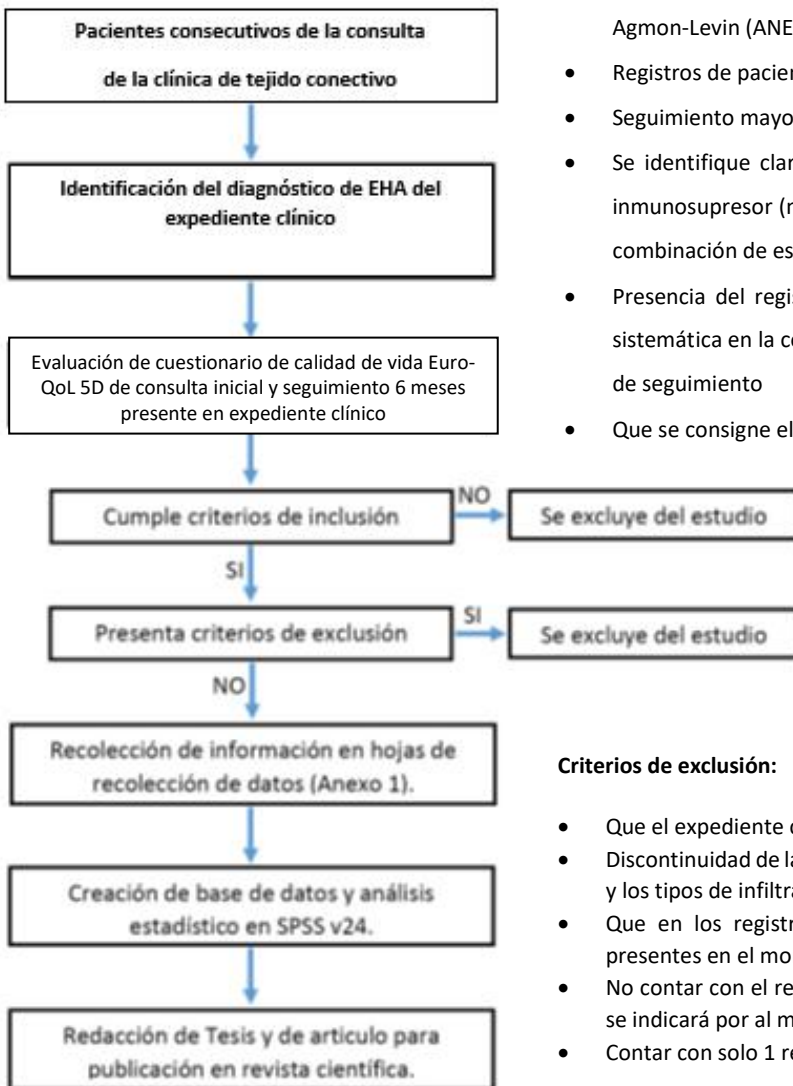
Tabla de operacionalización de las variables descriptivas

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Años cumplidos	Cuantitativo	Discreta	Numérica
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a un hombre y a una mujer	Cualitativa	Nominal	0: Mujer 1: Hombre
Tipo de tratamiento	Metotrexato, prednisona, azatioprina, micofenolato, tacrolimus, colchicina o la combinación entre cualquiera de estos.	Cualitativa	Nominal	Metotrexato 1 Prednisona 2 Azatioprina 3 micofenolato 4 tacrolimus 5 colchicina 6 Combinación 7
Enfermedad autoinmune	Enfermedad inflamatoria asociada a la presencia de AAN + 1: 160, o bien que cumpla criterios ACR para alguna enfermedad sistémica autoinmune del tejido conectivo	Cualitativa	Nominal	0: no 1: SI

Tabla de operacionalización de las variables Analíticas

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Grupo etario	agrupados por décadas	cualitativa	ordinal	20-40 ^a : 0 41-60 ^a : 1 61-80: 2
Calidad de vida	Puntaje obtenido en score numérico de Euro-QoL 5D-3L	Cualitativa	ordinal	0-1
Enfermedad autoinmune	Enfermedad inflamatoria asociada a la presencia de AAN + 1: 160, o bien que cumpla criterios ACR para alguna enfermedad sistémica autoinmune del tejido conectivo.	Cualitativa	Nominal	0: no 1: SI

PROCEDIMIENTO



Criterios de inclusión

- Disponibilidad de registros clínicos obtenidos de expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de tejido conectivo con antecedente de infiltración de sustancias modelantes.
- Que los registros justifiquen el diagnóstico de EHA a través del cumplimiento al menos de dos criterios mayores, o 1 criterio mayor y dos menores, de Shoenfeld-Agmon-Levin (ANEXO 2) (3)
- Registros de pacientes mayores de 18ª de cualquier género.
- Seguimiento mayor o igual a 6 meses
- Se identifique claramente en el expediente clínico la indicación de tratamiento inmunosupresor (metotrexate, prednisona, azatioprina, tacrolimus, colchicina o la combinación de estos por al menos 6 meses)
- Presencia del registro de calidad de vida Euro-QoL 5D-3L (se utiliza de manera sistemática en la consulta externa) con el registro de la consulta inicial y a 6 meses de seguimiento
- Que se consigne el registro de adherencia terapéutica.

Criterios de exclusión:

- Que el expediente clínico no se encuentre disponible para su evaluación.
- Discontinuidad de la información relacionada con el material infiltrado, el volumen y los tipos de infiltración.
- Que en los registros clínicos no se especifiquen las manifestaciones clínicas presentes en el momento de diagnóstico o durante el seguimiento
- No contar con el registro de la temporalidad del tratamiento o el tratamiento no se indicará por al menos 6 meses.
- Contar con solo 1 registro de calidad de vida en el expediente clínico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media, mediana) de las principales variables descriptivas (Genero y edad). Para las variables cualitativas se utilizará Chi 2, o prueba de Fisher, y para las cuantitativas con distribución normal prueba de T de Student, o con distribución no normal U de Mann-Whitney. Posteriormente para el análisis de más de dos variables nominales se utilizará una prueba de Anova de una sola vía. Para la correlación, se realizará regresión logística utilizando el software SPSS V 24.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

En el presente proyecto, de característica retrospectiva, no habrá contacto directo con pacientes, ni toma de muestras, únicamente se tomará información de los expedientes clínicos, la cual será manejada de manera confidencial, por lo que no se considera necesaria la realización de consentimiento informado.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de este estudio comprende el entendimiento del proceso inflamatorio en estos pacientes. Conforma 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.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

No se requiere financiamiento

Investigador principal:

Coordina la logística y la evaluación clínica del llenado del cuestionario (anexo 1) participa en el análisis de los datos, Participación activa en la generación de tablas y graficas.

Investigador asociado:

Evalúa que los pacientes cumplan criterios de inclusión y exclusión, aplicación de cuestionarios de evaluación, evaluación retrospectiva de expedientes clínicos, estructuración de tesis

RECURSOS NECESARIOS

Copias para impresión de cuestionarios, fondos del investigador principal.

RESULTADOS

Se analizaron 70 pacientes de los cuales la edad promedio fue de 50.4 +/- 11.68, el 84% fue del género femenino, masculino 11.4% y transgénero 2.8%, el antecedente familiar de una enfermedad autoinmune represento el 22.5% de estos 19.5% está representado por artritis reumatoide y 2.8% por lupus eritematoso sistémico. Las comorbilidades se resumen en **la tabla 1.**

Tabla 1. Comorbilidades	
Tabaquismo	17 (23.9)
Alcoholismo	18 (25.4)
Transfusiones	10 (14.1)
Diabetes Mellitus 2	4 (5.6)
Hipertensión Arterial Sistémica	10 (14.1)
Artritis Reumatoide	3 (4.2)
Hipotiroidismo	1 (1.4)
ERGE	2 (2.4)
SIDA	1 (1.4)
Osteoporosis	1 (1.4)
Osteoartrosis	3 (4.2)
Fibromialgia	4 (5.6)

*Datos presentados como n (%)
Abreviaturas: ERGE (Enfermedad por reflujo Gastroesofágico, SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

La zona infiltrada con mayor frecuencia fueron los glúteos (76%) posteriormente los muslos (23.9%) (**imagen 1**).

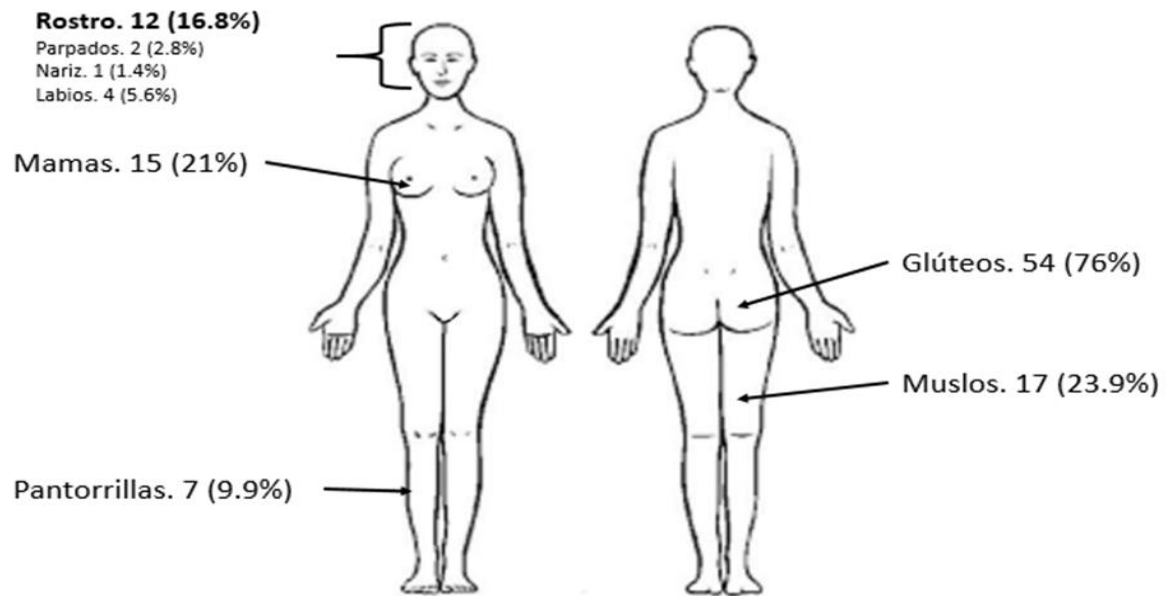


Imagen 1. Descripción gráfica de la frecuencia de las zonas anatómicas infiltradas

El tiempo promedio desde la primera infiltración hasta el desarrollo de los síntomas fue de

Tabla 2. características de la sustancia	
sustancia infiltrada	
aceite mineral	20 (28.6)
ácido Hialurónico	9 (12.9)
biopolímeros	8 (11.4)
Guayacol	5 (7.1)
Silicón	4 (5.7)
Grasa bovina	4 (5.7)
Poli metacrilato	3 (4.3)
Aceite de cocina	1 (1.4)
Desconocido	19 (27.1)
Cantidad Infiltrada	
< 100 ml	12 (17.1)
101 - 500 ml	22 (31.4)
501-1000 ml	4 (5.7)
1001-4000 ml	18 (25.7)
>4000 ml	3 (4.3)
Desconocido	11 (15.7)
*Datos presentados como n (%)	

191 +/- 109 meses, las características de las sustancias infiltradas se describen en la **tabla 2**.

La cantidad promedio de la sustancia infiltrada fue de 837 ml +/- 1313, las aplicaciones se realizaron en un promedio de 2.4 sesiones, el curso clínico y los desencadenantes se presentan en la tabla 3. el tiempo libre de síntomas en los pacientes que presentaron evolución intermitente fue de 24.6 días +/- 40.4.

La respuesta terapéutica se evaluó mediante la escala de Likert, el 67% se refería mejor, el 27.1% igual y el 5.7% peor (p=0.001). El grupo de

Monoterapia con Metotrexate corresponde al 24.2% de los cuales el 58% mejoraron, 14.2% de los pacientes recibieron colchicina en monoterapia con mejoría del 70%, en la evaluación de la terapia combinada de colchicina/metotrexate el 71.4% presento una mejoría de los síntomas. No existió diferencia la mejoría clínica en relación a la dosis de metotrexate, el mismo fue el caso para la dosis baja o intermedia de glucocorticoides.

La cantidad promedio de la sustancia infiltrada fue de 837 ml +/- 1313, las aplicaciones se realizaron en un promedio de 2.4 sesiones, el curso clínico y los desencadenantes se presentan en la **tabla 3**. el tiempo libre de síntomas en los pacientes que presentaron evolución intermitente fue de 24.6 días +/- 40.4.

Tabla 3. Perfil clínico	
Inflamación continua	34 (47.9)
Inflamación actual	40 (56.3)
Inflamación intermitente	40 (56.3)
Desencadenante de Inflamación	
No adherencia terapéutica	22 (31)
Infecciones	4 (5.6)
Menstruación	9 (12.7)
*Datos presentados como n (%).	

La respuesta terapéutica se evaluó mediante la escala de Likert, el 67% se refería mejor, el 27.1% igual y el 5.7% peor ($p=0.001$). El grupo de Monoterapia con Metotrexate corresponde al 24.2% de los cuales el 58% mejoraron, 14.2% de los pacientes recibieron colchicina en monoterapia con mejoría del 70%, en la evaluación de la terapia combinada de colchicina/metotrexate el 71.4% presento una mejoría de los síntomas. No existió diferencia la mejoría clínica en relación a la dosis de metotrexate, el mismo fue el caso para la dosis baja o intermedia de glucocorticoides **ver tabla 4**. El 30% los pacientes requirieron de un procedimiento quirúrgico para eliminar el material inyectado en la piel, músculos y tejidos profundos para el control de los síntomas presentando posteriormente mejoría el 66%, permaneciendo igual 19%, y empeorando 14.2% ($p=0.1$).

Tabla 4. Respuesta terapéutica.					
Tratamiento		Escala de Likert			p*
Pacientes tratados (70)		Mejor 47 (67.1%)	Igual 19 (27.1%)	Peor 4 (5.7%)	0.001*
Monoterapia					
Metotrexato 17 (24.2%)		10 (58.8%)	5 (29.4%)	2 (11.7%)	0.58
Colchicina 10 (14.2%)		7 (70%)	3 (30%)	-	0.82
Mofetilmicofenolato 2 (2.8%)		1 (50%)	-	1 (50%)	0.52
Terapia combinada					
Metotrexato + colchicina 21 (30%)		15 (71.4%)	6 (28.5%)	-	0.25
Metotrexato + glucocorticoide 14 (20%)		10 (71.4%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0.85
Colchicina + glucocorticoide 8 (11.4%)		6 (75%)	2 (25%)	-	0.73
Azatioprina + Glucocorticoide 7 (10%)		6 (85.7%)	-	1 (14.2%)	0.51
Dosis de Fármacos					
Metotrexato < 15mg, 19 (38.7%)		13 (68.4%)	5 (26.3%)	1 (5.26%)	0.43
Metotrexato > 15mg, 30 (61.2%)		20 (66.6%)	8 (26.6%)	2 (6.6%)	0.83
Dosis bajas de glucocorticoide 6 (27.2%) ^z		5 (83.3%)	-	1 (16.6%)	0.3
Dosis Intermedia de Glucocorticoide 16 (72.7%) ^{tt}		13 (81.2%)	3 (18.7%)	-	0.14

X² Significancia estadística p ≤ 0.05*, dosis bajas de glucocorticoide equivalente a <7.5mg/día de prednisona^z, dosis intermedia ≥ 7.5mg – 30mg/día de prednisona ^{tt}

La manifestación que mejoró con más frecuencia fue la inflamación local en el sitio de infiltrado 33 (86.8%), seguido de eritema local 30 (90.9%), dolor local 26 (86.6%), fiebre 25 (89.2%), Artralgias y mialgias 20 (95.2%), y paniculitis nodular 16 (84.2%) p<0.05. **Ver tabla 5.**

Tabla 5. Mejoría de las manifestaciones clínicas					
Signos y síntomas		Escala de Likert			p*
		Mejor	Igual	Peor	
Inflamación Local	38	33 (86.8)	3 (7.8)	2 (5.2)	0.0001*
Eritema Local	33	30 (90.9)	2 (6)	1 (3)	0.0001*
Dolor local	30	26 (86.6)	4 (13.3)	-	0.012*
Fiebre	28	25 (89.2)	3 (10.7)	-	0.008*
Artralgias y mialgias	21	20 (95.2)	1 (4.7)	-	0.009*
Paniculitis nodular	19	16 (84.2)	2 (10.5)	1 (5.2)	0.0001*
Esclerosis cutánea	16	15 (93.7)	1 (6.2)	-	0.074
Inflamación a distancia	9	8 (88.8)	1 (11.1)	-	0.46
Artritis	5	4 (80)	1 (20)	-	0.88
Varices	4	4	-	-	0.34
Úlceras	3	3	-	-	0.65

X² Significancia estadística p ≤ 0.05*

La calidad de vida evaluada con Euro-QoL 5D-3L demostró mejoría en los rubros de movilidad 33 (47.1%), cuidados personales 43 (61.4%), el 34.2% (24) de los pacientes en el parámetro ansiedad/depresión refirió sentirse moderadamente ansioso o deprimido en comparación con 28.5% (20) de los pacientes que no refirieron sentirse deprimidos, concordando con el dominio dolor el cual 35 (50%) de los pacientes refirieron tener dolor

moderado comparado con los pacientes quienes en la última semana no han presentado dolor 9 (12.8%). **Ver imagen 2.**

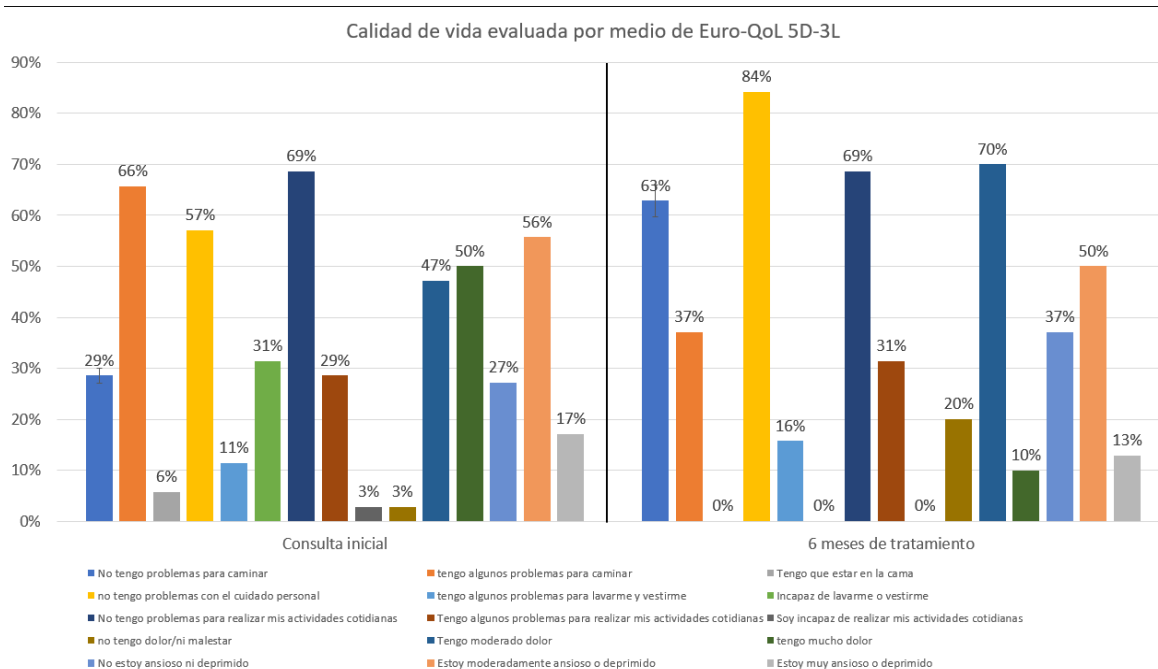


Imagen 2. Gráfica de frecuencias en la cual se muestran las proporciones obtenidas de cada uno de los 5 dominios del instrumento Euro-QoL 5D-3L, en la gráfica (derecha) se muestra las proporciones obtenidas por cada dominio evaluado en sus 3 niveles dichas proporciones comparadas con los resultados obtenidos a los 6 meses (izquierda).

Finalmente, el análisis semicuantitativo demostró que los pacientes que mejoraron tuvieron puntajes más altos en la evaluación global (0.76) comparado con los pacientes que estuvieron peor (0.31) y los que se encontraron igual (0.62) demostrando diferencia entre el grupo que mejoro comparado con el que no mejoro ($p=0.021$), sin embargo, no existe diferencia entre el grupo con mejoría comparado con el grupo que se mantuvo igual. **Ver imagen 3.**

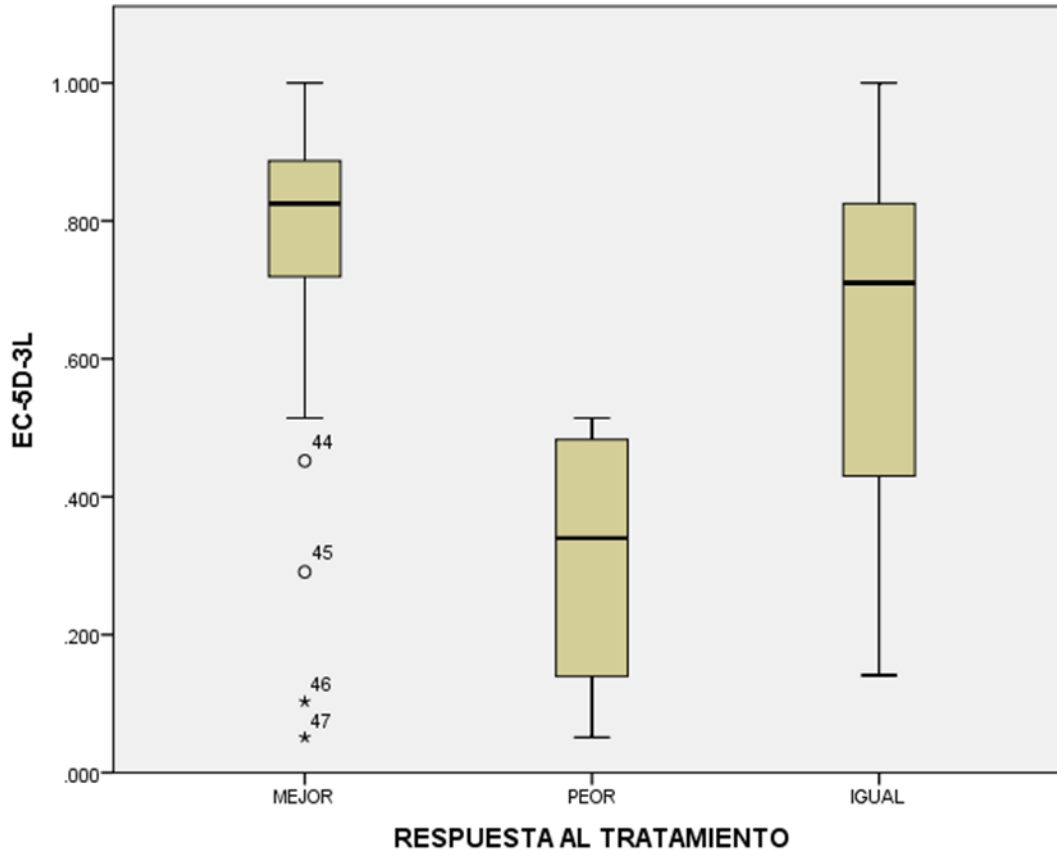


Imagen 3. Grafica de cajas y bigotes en la cual se representa en el eje perpendicular el puntaje semicuantitativo obtenido del Euro-QoL 5D-3L (0-1), en el eje horizontal se muestra la distribución de la respuesta clínica de los pacientes según la escala de Likert (mejor, peor, igual). Out lines (44, 45, 46, 47) pacientes con fibromialgia que mejoraron sin embargo persistieron con dolor.

DISCUSIÓN

La enfermedad humana por adyuvantes como previamente se comento es un trastorno con trasfondo inmunológico que tiene manifestaciones clínicas heterogéneas que van desde fenómenos inflamatorios leves a graves las cuales repercuten en la calidad de vida y la funcionalidad. Se ha visto que este trastorno se ha vinculado potencialmente con el desarrollo de alguna enfermedad autoinmune del tejido conectivo., por lo tanto, esto nos haría pensar que el tratamiento es análogo al tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Es difícil tratar a estas entidades considerando que por su etiología el tratamiento es quirúrgico. La diseminación por contigüidad, por vía hematogena y por vía

linfática complica el tratamiento. No hay ensayos clínicos que justifiquen el estándar de oro en el tratamiento de este padecimiento.

De manera empírica se han utilizado fármacos inmunosupresores, anti fibróticos y antiinflamatorios con respuesta clínica muy variable.

Sabemos que los ensayos clínicos son el estándar de oro para identificar la eficacia de los fármacos sin embargo no existen estudios estandarizados de tratamiento para esta enfermedad. Por lo tanto, en este trabajo describimos una aproximado de la respuesta al tratamiento médico en nuestro grupo de pacientes posterior a recibir terapéutica médica en monoterapia o combinada.

Los resultados de este estudio demostraron que el impacto de la terapéutica con fármacos inmunosupresores por 6 meses ha logrado la mejoría en el estado global de salud de los pacientes en un 67% ($p=0.001$), además de una mejoría en los signos y síntomas en el grupo de terapia combinada de metotrexate y colchicina (71.4%), el retiro quirúrgico del material si bien demostró mejoría, no demostró significancia estadística con respecto a la mejoría de los síntomas.

Finalmente evaluamos la calidad de vida determinada por medio de (EuroQol-5D) en el cual se demostró mejoría en los dominios independientes de movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, sin embargo, en cuanto a ansiedad y dolor no se logró demostrar mejoría; este fenómeno se puede explicar debido a que casi el 6% de la población estudiada contaba con el diagnóstico de fibromialgia sin embargo en estudio Vera Lastra y cols, reportan una prevalencia de fibromialgia en 66% y fibromialgia más depresión en un 56% lo cual dificulta la evaluación de la respuesta terapéutica.

El análisis semicuantitativo obtenido de los puntajes individuales del EuroQol-5D, demostró una clara tendencia hacia la mejoría, sin embargo, no demostró significancia estadística por la presencia de fibromialgia.

Evidentemente haría falta el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, sin embargo, la gran heterogeneidad en este padecimiento hace difícil su desarrollo.

CONCLUSIONES

Hasta estos momentos este trabajo logra identificar aspectos significativos de la respuesta del tratamiento médico en los pacientes con EHA. El beneficio está específicamente en las manifestaciones inflamatorias y en la calidad de vida. Hace falta un estudio con un número más grande de pacientes por subgrupos de tratamiento, así como realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado.

REFERENCIAS

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):4–8.
2. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. Shoenfeld Y, editor. *Lupus.* 2009 Nov 30;18(13):1217–25.
3. Torres-Ruiz JJ, Martín-Nares E, López-Iñiguez A. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). *Rev Médica MD.* 2016;7.8(3):170–81.
4. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clin Rheumatol.* 2018 Jun 4;37(6):1441–8.
5. Asociación Mexicana de Cirugía Plástica E y R, Vargas RB, Ramírez GM, Blancas RBP. Cirugía plástica. Vol. 20, Cirugía Plástica. [Cognos]; 2010. 105–111 p.
6. Miyoshi K, Miyamura T, Kobayashi Y. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man: Disorders developed after augmentation mammoplasty. Vol. 2122, *Ijishimpo.* 1964. 9–14 p.
7. Torres Gómez B, Medrano Ramírez G, Benjamín Priego Blancas R, Peláez Ballestas I, Burgos Vargas R. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos. *Cir Plast.* 2010;20(3):124–32.
8. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2004 Nov 22;17(1):1–14.

9. Akira S. Toll-like Receptor Signaling. *J Biol Chem*. 2003 Oct 3;278(40):38105–8.
10. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández-Domínguez L, Alarcón-Segovia D. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clin*. 46(4):257–66.
11. Wilkie TF. Late development of granuloma after liquid silicone injections. *Plast Reconstr Surg*. 1977 Aug;60(2):179–88.
12. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Ramirez P, Gayosso-Rivera J, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012 Feb 10;21(2):128–35.
13. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA*. 1996 Feb 28;275(8):616–21.
14. Vera-Lastra O, Hernandez PB, Sánchez-Rodríguez A, Jara L. AB0991 Prevalence of fibromyalgia and depression in patients with autoimmune /inflammatory syndrome induced by adjuvants compared to patients with systemic sclerosis. In: Abstracts Accepted for Publication. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2017. p. 1401.2-1401.
15. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014.
16. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001 Jan 1;28(6):425–9.
17. Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, Cháidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sánchez V, Nieves-Silva J, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 25(6):922–7.

18. Martínez-Villarreal AA, Asz-Sigall D, Gutiérrez-Mendoza D, Serena TE, Lozano-Platonoff A, Sanchez-Cruz LY, et al. A case series and a review of the literature on foreign modelling agent reaction: an emerging problem. *Int Wound J.* 2017 Jun;14(3):546–54.
19. Baumann LS, Halem ML. Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with aldera (imiquimod 5%). *Dermatol Surg.* 2003 Apr;29(4):429–32.
20. Pasternack FR. Silicone Granulomas Treated With Etanercept. *Arch Dermatol.* 2005 Jan 1;141(1):13.
21. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. 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 25;37(2):483–93.
22. Priego Blancas R, Rincón Lozano R, Serrano A, Bertha Torres Gómez D, Luis Haddad Tame J, Del Vecchy Calcáneo C. Clasificación y tratamiento de la enfermedad mamaria por modelantes. *Cir Plast.* 2010;20(3):112–9.
23. Ho W, Chi-wai Chan A, Ka-bo Law B. Management of paraffinoma of the breast: 10 years' experience. *Br J Plast Surg.* 2001 May;54(3):232–4.

(Citas estilo Vancouver, Organizadas por medio del software Mendeley Versión 1.19.4)

APENDICE 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS EHA, TRATAMIENTO CALIDAD DE VIDA

Estamos interesados en su enfermedad, es así que le solicitamos por favor que complete el siguiente cuestionario. Gracias.

Datos demográficos

1.-Nombre _____ 2.-Sexo M ___ H ___ 3.-Edad _____

Antecedentes:4.-¿tiene familiares con artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren o alguna enfermedad reumática? Si ___ No ___ Si su respuesta fue afirmativa anote por la enfermedad que tiene su familiar _____

5.-Fuma: Si ___ No ___ 6.-Toma Si ___ No ___ 7.-Transfusiones: Si ___ No ___

8.-¿Padece alguna enfermedad? Si ___ No ___

Especifique _____

9.-Existen diferentes sustancias que los pacientes han utilizado con fines estéticos, por favor marque con una cruz las que usted haya utilizado.

Aceite mineral		Grasa Bovina	
Aceite de cocina		Biopolímeros	
Aceite para automóvil		Ácido hialurónico	
Silicón		Poli metacrilato	
Parafina		Desconocida	
Guayacol		Otra	

10.-Si su respuesta fue otra, por favor especifique la sustancia

11.-Especifique la cantidad aplicada en total: _____ 12.-Especifique las áreas en donde se infiltró _____

13.- ¿En cuántas ocasiones se infiltró, y que tan frecuente lo hacía?

14.-Señale con una X las manifestaciones que ha presentado:

Nódulos (bolas)		Fiebre	
Enrojecimiento local		Inflamación	
Dolor local		Dolor articular y muscular	
Endurecimiento de la piel		Artritis	
Várices en la zona de aplicación		Inflamación a distancia	
Ulceras en la piel		Otra:	

15.-Fecha de la primera infiltración: _____

16.-Curso clínico:

En relación a su enfermedad, ¿usted se encuentra inflamada de manera continua? Si ___ No ___

En relación a su enfermedad ¿usted se inflama actualmente? Si ___ No ___

En relación a su enfermedad ¿Usted se inflama de manera intermitente? Si ___ No ___

Si usted respondió si a la última pregunta por favor indique que tiempo se mantiene libre de inflamación _____

¿Existe algún factor que esté relacionado a que usted se inflame? (ejemplo: no tomarse el medicamento, infecciones, menstruación, otros), por favor anote _____

17.-Tratamiento:

Anote por favor el tratamiento recibido para el control de las manifestaciones por las sustancias infiltradas, dosis, y si sabe las fechas aproximadas por favor anotarlas.

Medicamento	Dosis actual	Fecha de inicio	Medicamento	Dosis actual	Fecha de inicio
Metotrexate			Prednisona		
Colchiquina			Deflazacort		
Azatioprina			Antiinflamatorios no esteroideos		
Mofetil-micofenolato			Analgésicos		

			Otros: especificar		
--	--	--	--------------------	--	--

18.-Es de nuestro interés el saber cómo se ha sentido con el tratamiento indicado para el control de su enfermedad, en comparación a antes de haberlo recibido, marque con una X el cuadro correspondiente:

Mejor	
Peor	
Igual	

19.-Marque con una X la forma en que considera que se encuentra su estado de salud general, el 0 es mejor el 10 es peor

0 _____ 10

20.-Marque con una X, la cantidad de dolor que presenta en relación a la enfermedad, el 0 es mejor el 10 es peor

0 _____ 10

21.-Marque con una X, los parámetros que usted considera que han mejorado con el tratamiento indicado

Nódulos (bolas)		Fiebre	
Enrojecimiento local		Inflamación	
Dolor local		Dolor articular y muscular	
Endurecimiento de la piel		Artritis	
Várices en la zona de aplicación		Inflamación a distancia	
Ulceras en la piel		Otra:	

22.-Ha recibido alguna cirugía para el control de este padecimiento

Si _____ No _____

23.-Indique el número de cirugías que ha recibido y que parte de su cuerpo ha sido intervenida quirúrgicamente

Muchas gracias.

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

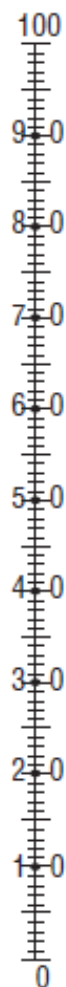
Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de ASIA propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin.

Criterios mayores:

- Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas.
- Aparición de manifestaciones clínicas típicas:
 - Mialgias, miositis o debilidad muscular.
 - Artralgias y/o artritis.
 - Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño.
 - Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización).
 - Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria.
 - Pirexia, boca seca.
- La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
- Biopsia típica de los órganos involucrados.


Criterios menores:

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado.
- Otras manifestaciones clínicas (e.j. síndrome de intestino irritable).
- HLA específicos (e.j. HLA DRB1, HLA DQB1).
- Evolución a alguna enfermedad autoinmune (e.j. esclerosis múltiple, esclerosis sistémica).

Se requiere la presencia de 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores para diagnóstico de ASIA.

Torres-Ruiz JJ, Martín-Nares E, López-Iñiguez A. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Rev Médica MD. 2016;7.8(3):170–81.

APÉNDICE 3



EQ-5D index calculator

This model estimates the EQ-5D index score for a given health state defined by the user. Index scores are based on general population valuation surveys that used TTO or VAS methods in various countries as presented in the book: Szende, Oppe, Devlin (ed.): *EQ-5D Value Sets: Inventory, comparative review, and user guide*.

Please enter health state description:

Mobility	<input type="text" value="1"/>
Self-care	<input type="text" value="1"/>
Usual activities	<input type="text" value="1"/>
Pain/Discomfort	<input type="text" value="1"/>
Anxiety/Discomfort	<input type="text" value="1"/>

Select country/survey of interest:

	TTO Score	VAS Score
Spain	<input type="text" value="1.000"/>	<input type="text" value="1.000"/>

- Se colocan el nivel reportado por el paciente en el recuadro correspondiente siendo uno el mejor estado de salud, y 3 el peor.
- Entre más severa se puntuó el ítem mayor será el descuento realizado a la calificación global
- Dado que no existe validación para la población mexicana se tomó como referencia el puntaje de España por mayor similitud a nuestra población
- El puntaje global obtenido de los 5 dominios se reporta como VAS Score, siendo el puntaje máximo (1.000) el mejor estado de salud reportado y el puntaje mínimo 0 el peor estado de salud reportado.
- <https://euroqol.org/>