



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**FRECUENCIA DEL SINDROME INFLAMATORIO AUTOINMUNE INDUCIDO
POR ADYUVANTES EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON EXPOSICION
A MODELANTES DEL CMN LA RAZA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. NAYELI FLORES FLORES

ASESORES DE TESIS

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



Ciudad Universitaria, Cd. de México, 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro

Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Nayeli Flores Flores

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Número de registro: R-2022-3501-170

ÍNDICE:

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia del síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes, detectados en pacientes con exposición a modelantes.

Metodología. Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, en pacientes a los que se les colocaron modelantes. La cohorte de paciente se dividió entre los que cumplieron criterios de ASIA y los que no. Se analizaron datos demográfica, comorbilidades y parámetros bioquímicos e inmunológicos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial en SPSS. 26 para Mac, para estimar la frecuencia de ASIA y sus factores asociados. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados. Se incluyeron 112 pacientes con exposición a modelantes; los principales adyuvantes/modelantes fueron aceite vegetal, silicon y biopolímeros. La frecuencia de ASIA fue de 8.9%. Los pacientes con ASIA tuvieron con mayor frecuencia anticuerpos anti-ANA positivos tanto en el periodo prequirúrgico (100%) como post-quirúrgico (50%). El patrón anti-ANA más común en pacientes con ASIA fue el moteado fino (50%) versus pacientes que no desarrollaron ASIA (28.4%). En otros parámetros bioquímicos e inmunológicos no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Los pacientes con ASIA tuvieron una frecuencia significativamente mayor de artritis reumatoide (20%), esclerosis sistémica (30%), lupus eritematoso sistémico (20%) y fibromialgia (30%)

Conclusiones. La frecuencia de ASIA fue baja. Los casos de ASIA se relacionaron a uso de aceite mineral en 50%, biopolímeros 2%. Estos pacientes desarrollaron artritis reumatoide, fibromialgia esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave. Síndrome inflamatorio autoinmune, adyuvantes, modelantes, cirugía estética.

ABSTRACT

Objective. To determine the frequency of autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants, detected in patients exposed to modeling agents.

Methodology. An observational, cross-sectional, analytical study was carried out in patients who were fitted with casters. The patient cohort was divided into those who met the ASIA criteria and those who did not. Demographic data, comorbidities, and biochemical and immunological parameters were analyzed. A descriptive and inferential statistical analysis was performed in SPSS. 26 for Mac, to estimate the frequency of ASIA and its associated factors. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results. 112 patients with modeling exposure were included; the main adjuvants/modeling agents were vegetable oil, silicone and biopolymers. The frequency of ASIA was 8.9%. Patients with ASIA had a higher frequency of positive anti-ANA antibodies both in the pre-surgical (100%) and post-surgical (50%) periods. The most common anti-ANA pattern in patients with ASIA was fine mottling (50%) versus patients who did not develop ASIA (28.4%). No significant differences were found between groups in other biochemical and immunological parameters. Patients with ASIA had a significantly higher frequency of rheumatoid arthritis (20%), systemic sclerosis (30%), systemic lupus erythematosus (20%), and fibromyalgia (30%)

Conclusions. The frequency of ASIA was low. The ASIA cases were related to the use of mineral oil in 50%, biopolymers 2%. These patients developed rheumatoid arthritis, fibromyalgia, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus.

Keywords. Autoimmune inflammatory syndrome, adjuvants, modeling, cosmetic surgery.

Introducción

El uso de las sustancias adyuvantes en el cuerpo humano con fines modelantes tiene su origen en el siglo XVII. En 1899, Gersuny documenta el empleo de la prótesis de parafina en pacientes con labio y paladar hendido y en aquellos sometidos a orquidectomía por tuberculosis genital. En el siglo XX se notifican los primeros eventos adversos relacionados con este tipo de sustancias. En 1906 surge el término «parafinoma» para describir la infiltración difusa de los tejidos con células gigantes, linfocitos y fibrosis perilesional. A partir 1950 se populariza el uso del silicón líquido y la parafina con fines modelantes estéticos. Para finales de los años 60's, el incremento de las reacciones adversas provocadas por el uso de estas sustancias, lleva a la FDA a prohibir su uso en el cuerpo humano. ^{1,2}

El adyuvante es una sustancia capaz de potenciar la respuesta inmune y de actuar como desencadenante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes³. Los adyuvantes son moléculas inmunológicas que funcionan mediante la potenciación de respuestas inmunitarias específicas de antígeno. Si bien los adyuvantes por sí mismos no generan una respuesta inmunitaria, ayudan en la producción de una reacción sólida contra los antígenos inoculados. Además, los adyuvantes actúan como un depósito que facilita la presencia prolongada de antígenos en la sangre, así como un vehículo de entrega que transporta antígenos inoculados a áreas ricas en linfocitos, incluidos los ganglios linfáticos. Ambos mecanismos fortalecen la respuesta inmunitaria resultante; una respuesta que no es fuertemente provocada de otra manera³. Un ejemplo de adyuvante son las sustancias modelantes, como rellenos inyectables, tales como biopolímeros, polímeros y afines reabsorbibles, biodegradables o permanentes, utilizadas en tratamientos corporales con fines estéticos. ³

A lo largo del tiempo se observó que pacientes usuarias de modelantes desarrollaban lesiones cutáneas locales, pero también manifestaciones sistémicas, como fatiga, astenia, adinamia, y en algunos casos progresaban a enfermedad autoinmunes como síndrome de sjögren o esclerodermia. En 1995, Cuellar realiza

el reporte de 813 casos de pacientes con implantes mamarios de silicón que presentan malestar general, fatiga, Linfadenopatía, artralgias, mialgias y presencia de anticuerpos antinucleares.^{4, 5} Que sirvió de preámbulo para lo que ahora se denomina síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes.

El síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) fue presentado por primera vez por Shoenfeld et al. en 2011, sugiriendo criterios mayores y menores para el diagnóstico (anexo 1). El síndrome de Shoenfeld incorpora cinco condiciones inmunomediadas inducidas por la exposición a agentes con características adyuvantes. Estas condiciones son las siguientes: los fenómenos posvacunales, el síndrome de miofascitis macrofágica, ambos muy probablemente inducidos por el hidróxido de aluminio actuando como adyuvante, el síndrome de la Guerra del Golfo probablemente inducido por escualeno, la siliconosis y el síndrome del edificio enfermo. Todas estas condiciones comparten manifestaciones clínicas similares que incluyen mialgia, miositis, artralgia, manifestaciones neurológicas, sequedad de boca y alteraciones cognitivas, fiebre y síndrome de fatiga crónica. La aparición de estas condiciones resulta de una interacción compleja entre la predisposición genética y la exposición a factores ambientales que desencadenan la autoinmunidad.⁶

La siliconosis se relaciona a la exposición al silicón. Los implantes de silicona se han utilizado desde los años 60 en una variedad de dispositivos médicos como lentes intraoculares, válvulas cardíacas artificiales, prótesis testiculares, articulaciones e implantes estéticos^{7, 8, 9}. A pesar de su historial comprobado de seguridad, una posible asociación entre la exposición a la silicona y las enfermedades autoinmunes en individuos propensos se ha descrito en estudios previos.^{1, 10, 11}

En México, el Hospital General de México publicó, en 2010, el resultado de un trabajo de investigación, incluyeron 279 pacientes con uso de moderalntes, quienes se infiltraron aceite mineral, guayacol, silicón, aceite vegetal, aceite de automóvil, y grasa bovina. Los sitios más frecuentemente afectados fueron glúteos, mamas,

piernas, cara, caderas. Se presentó enfermedad autoinmune en el 14.2% de los pacientes. ^{12, 13}

El desarrollo de síndrome de ASIA se sustenta en pacientes con susceptibilidad genética y en aquello que tengan antecedente de reacciones alérgicas.

Se han definido cuatro grupos de mujeres en riesgo de desarrollar ASIA. Las personas que no deben ser consideradas como candidatas para la implantación de silicona son: (1) personas con autoinmunidad asociada a la exposición adyuvante previamente documentada (vacunas, implantes); (2) individuos con trastornos autoinmunes previamente diagnosticados (LES, Hashimoto, Graves, diabetes tipo 1, AR, etc.); (3) pacientes con antecedentes de afecciones alérgicas/trastornos atópicos (eccema, fiebre del heno, alergia al polen ya los ácaros del polvo, alergia a medicamentos y alergia al caucho o al látex); (4) individuos que son propensos a desarrollar autoinmunidad con predisposición genética (HLADR4, DRB1, DR53, DQA1*0102 HLA-C) y/o desencadenantes ambientales relevantes (tabaquismo activo, obesidad). ^{14, 15}

El desarrollo de manifestaciones sistémicas comienza con la migración del gel de silicona fuera de la cubierta exterior después de la ruptura del implante y también se ha demostrado la migración a través de una cubierta intacta, lo que se conoce como "sangrado de gel". Los mecanismos por los cuales los implantes de silicona inducen fenómenos autoinmunes son numerosos e incluyen la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa en aquellos genéticamente predispuestos a la autoinmunidad. ^{16, 17}

Los implantes de silicona han provocado un aumento significativo de síntomas heterogéneos, como dolores corporales, rigidez matutina, fatiga anormal, deterioro cognitivo, depresión, dolor de cabeza, sequedad de ojos, sequedad de boca, anomalías de la piel, incluida la caída del cabello, parestesia, glándulas axilares inflamadas. Eventualmente, estas manifestaciones clínicas reumáticas inespecíficas evolucionan hacia enfermedades autoinmunes bien definidas. ^{18, 19}

Casi cinco décadas después de la primera descripción de un síndrome llamado “enfermedad mamaria adyuvante”, se reconoció que los pacientes desarrollan una enfermedad específica que no puede clasificarse como una enfermedad clásica del tejido conectivo y se propuso etiquetarlos como pacientes que sufren de 'síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes' (ASIA) debido al “Síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona”

En la actualidad el uso de sustancias con fines modelantes persiste en los distintos estratos socioeconómicos y más aún en los países en vías de desarrollo pese a las prohibiciones reguladas por la FDA. Se desconoce su verdadera incidencia y prevalencia, aunque aumenta su frecuencia y se convierte en un problema de salud pública al que se debe prestar mayor atención, para un mejor estudio epidemiológico que permita el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

El desconocimiento de la composición, la farmacocinética y los efectos nocivos de sustancias adyuvantes utilizadas por un personal no capacitado y las falsas expectativas de tratamientos estéticos mágicos y sencillos, favorecen su presencia en nuestro medio con graves consecuencias para la salud.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo es determinar la frecuencia del síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes, detectados en una cohorte de pacientes con exposición a modelantes. Así como comparar características demográficas, y clínicas entre el grupo de pacientes que fueron expuestos a moderantes y aquellos que desarrollaron ASIA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, en pacientes que cumplieron criterios de Shoenfeld y Agmon Levin para síndrome de ASIA.

Se realizó revisión de expedientes clínicos electrónicos del 2005 hasta 2019, enviados a la consulta externa de medicina interna y atendidos previamente por cirugía plástica y que requerían valoración preoperatoria para realizar intervención quirúrgica.

Se tomaron como criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, pacientes con exposición a modelantes, implantes mamarios, glúteo, inyección de silicona, con un mínimo de 5 años, pacientes atendidos por el servicio de medicina interna, pacientes que contaron con registro completo en expediente clínico electrónico, ambos sexos. Criterios de no inclusión: pacientes con enfermedad autoinmune previo a aplicación de modelantes, pacientes con uso de esteroide previo a aplicación de modelantes, pacientes con exposición a modelantes menor de 5 años. Criterios de eliminación: pacientes procedentes de otras unidades médicas, pacientes en quienes se consignó un diagnóstico alternativo y no contaron con seguimiento por medicina interna, pacientes en quienes no contaron con toma de anticuerpos, o reactantes de fase aguda, pacientes los cuales no se contaron con expediente clínico completo

Análisis estadístico

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo en pacientes a los que se les colocaron modelantes y cumplieron criterios para ASIA. La cohorte de paciente se dividió entre los que cumplieron criterios de ASIA y los que no. Se analizaron datos demográfica, comorbilidades y parámetros bioquímicos

e inmunológicos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial en SPSS. 26 para Mac, para estimar la frecuencia de ASIA y sus factores asociados con pruebas inferencias. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 112 pacientes con exposición a modelantes: inyección de aceite mineral (43%), silicona (24%), inyección de silicona (18.5%), implante mamario (3.5%), biopolímeros (17%), colágeno (6%), por procedimientos de cirugía plástica, que fueron atendidos en el Hospital Especialidades CMN La Raza del IMSS por presentar infección o granulomas en los sitios de colocación de modelantes o adyuvantes.

Frecuencia de síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA)

Tras la valoración de los pacientes, se diagnosticó el síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA) en el 8.9% de los pacientes sometidos a cirugía por presentar infección o granulomas en los sitios de colocación de modelantes o adyuvantes y cumplir con criterios clínicos de acuerdo a la definición de Shoenfeld y Agmon Levin. [Figura 1].

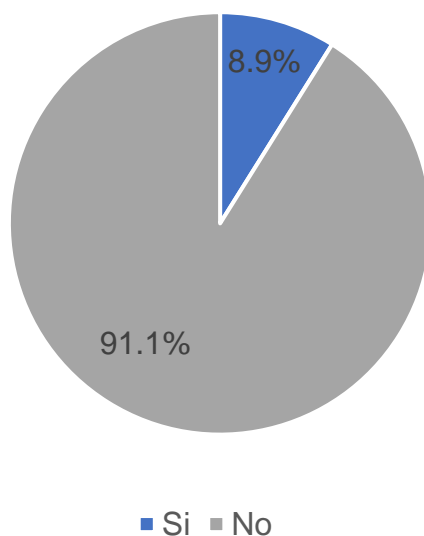


Figura 1. Frecuencia de síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes.

Comparación de características demográficas y comorbilidades de los pacientes con y sin ASIA

Se compararon las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con y sin ASIA. No se encontraron diferencias significativas en edad, sexo y ocupación entre pacientes con y sin ASIA [Tabla 1]. Hubo una mayor proporción de casados y de escolaridad nivel preparatoria entre los pacientes con ASIA. También, la frecuencia de hipertensión arterial fue significativamente mayor en pacientes con ASIA que sin ASIA [Tabla 1]. Pero no se identificaron diferencias significativas en otras características clínicas y comorbilidades entre pacientes con y sin ASIA [Tabla 1].

Tabla 1. Comparación de características demográficas y comorbilidades de los pacientes con y sin ASIA n=112			
Características	ASIA (%) n=10	Sin ASIA (%) n=102	Valor de p
Edad (Años)	54.6±12.1	55.9±12.0	0.743
Sexo			
Femenino	100.0(10)	94.1(96)	0.652
Masculino	0.0(0)	5.9(6)	
Estado Civil			
Soltero	10.0(1)	18.9(18)	1.000
Casado	50.0(5)	9.8(10)	0.004
Viudo	0.0(0)	8.8(9)	0.652
Unión libre	20.0(2)	44(45)	1.000
Divorciado	20.0(2)	19 (20)	1.000
Escolaridad			
Primaria	10.0(1)	2.9(3)	0.316
Secundaria	20.0(2)	43.1(44)	1.000
Preparatoria	40.0(4)	12.7(13)	0.044
Carrera técnica	20.0(2)	3.9(4)	0.379
Licenciatura	10.0(1)	16.7(17)	0.699
Ocupación			
Ama de casa	40.0(4)	20.5(21)	0.226
Comerciante	10.0(1)	26.4(27)	1.000
Empleado	20.0(2)	21.5(22)	0.469
Jubilado	10.0(1)	13.7(14)	0.379
Profesionista	20.0(2)	17.6(18)	0.119
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	10.0(1)	13.7(14)	1.000
Hipertensión arterial	50.0(5)	17.6(18)	0.030

VIH*	0.0(0)	2.0(2)	1.000
Osteoartritis	10.0(1)	2.0(2)	0.247
Arritmias	0.0(0)	2.0(2)	1.000
Cardiopatía isquémica	10.0(1)	3.9(4)	0.379
Enfermedad pulmonar	10.0(1)	4.9(5)	1.000
ERC	10.0(1)	2.0(2)	0.247
Litiasis renal	0.0(0)	2.9(3)	1.000
Hipertiroidismo	0.0(0)	2.0(2)	1.000
Hipotiroidismo	20.0(2)	6.9(7)	0.184
TAD	10.0(1)	6.9(7)	1.000
Cáncer	20.0(2)	3.9(4)	0.089
Cáncer de mama	0.0(0)	2.9(2)	1.000

*VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ERC: enfermedad renal crónica; TAD: trastorno ansioso-depresivo.

Comparación de modelantes y adyuvantes empleados en los pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Al comparar los modelantes y adyuvantes empleados en los pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvante no encontramos diferencias significativas en el tipo de modelante/adyuvante empleado incluido silicona, aceite mineral, colágeno, biopolímeros, yodo, grasa boina, carnitina y aceite de cocina [Tabla 2, 3].

Tabla 2. Tipo de modelantes usando en la cohorte de pacientes n=112

Tipo de modelante	Número de pacientes n=112	Frecuencia (%)
Aceite mineral	48	43
Silicona	25	24
Inyección	21	18.7
Implante mamario	4	3.5
Biopolímeros	19	17
Colágeno	7	6
Aceite de cocina	5	4
Grasa bovina	4	3
Carnitina	3	2
Yodo	1	0.9

Tabla 3. Comparación de modelantes y adyuvantes empleados en los pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes n=112

Tipo de modelante	ASIA (%) n=10	Sin ASIA (%) n=102	Valor de p*
Silicona	0.0 (0)	24.5 (25)	0.353
Inyección	0.0 (0)	84 (21)	
Implante mamario	0.0 (0)	1.6 (4)	
Aceite mineral	50.0 (5)	42.2 (43)	1.00
Colágeno	0.0 (0)	6.9 (7)	0.628
Biopolímeros	20.0(2)	16.6 (17)	0.255
Yodo	10.0 (1)	0.0 (0)	0.089
Grasa bovina	10.0 (1)	3.0 (3)	0.247
Carnitina	10.0 (1)	2.0 (2)	0.171
Aceite de cocina	0.0 (0)	4.9 (5)	1.00

**prueba exacta de Fisher*

Zona tratada con modelantes y adyuvantes en los pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Al comparar la zona tratada con modelantes y adyuvantes, encontramos que la mama fue tratada en 20% de los pacientes con ASIA y en 48% de los pacientes sin ASIA ($p=0.108$). En la Figura 2 se presenta la zona tratada con modelantes y adyuvantes. En los pacientes con ASIA se encontraron tendencias a una mayor proporción de aplicaciones de modelantes y adyuvantes en piernas, brazos y tórax que en los pacientes sin ASIA, mientras que, los pacientes sin ASIA tuvieron una mayor proporción de aplicación de modelantes y adyuvantes en mamas [Figura 2].

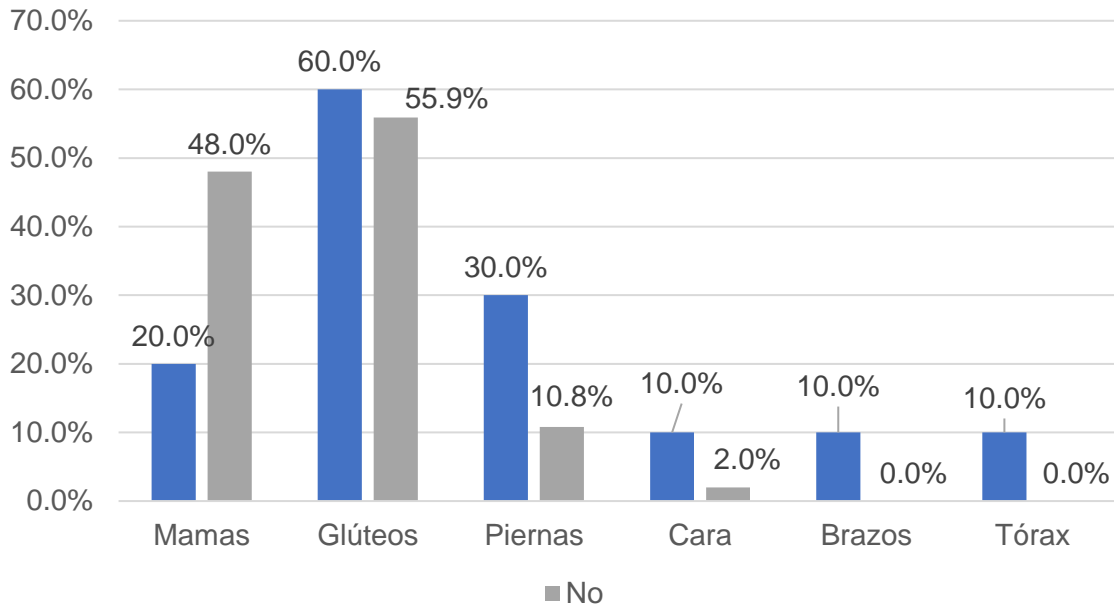


Figura 2. Comparación de la zona tratada con modelantes y adyuvantes en los pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes.

Comparación de parámetros bioquímicos entre pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Al comparar los parámetros bioquímicos entre pacientes con y sin ASIA no encontramos diferencias significativas en características antropométricas, en parámetros hematológicos, glucosa, creatinina, albúmina, DHL, PCR, VSG, anticuerpos IgG, IgM, IgE, IgA, factor reumatoide, niveles de complemento, anticuerpos anti-dsDNA, anti-cardiolipina, anti-Ro, anti-LA, anti-Sm, ni anti-RNP entre los pacientes con y sin ASIA [Tabla 4].

Tabla 4. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos entre pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Parámetro	ASIA (n=10)	Sin ASIA (n=102)	Valor de p*
Peso (kg)	64.7±9.5	65.2±12.0	0.902
Talla (m)	1.59±0.08	1.59±0.06	0.784
IMC (Kg/ m ²)	25.53±3.44	24.34±6.30	0.581
Hemoglobina (g/dL)	13.27±2.40	13.62±1.99	0.605
Hematocrito (%)	41.05±6.90	40.75±7.25	0.902
Leucocitos (cel/mL)	6320.00±2516.52	7795.10±2567.90	0.085
Linfocitos (cel/mL)	1508.90±809.42	2176.64±1331.23	0.123
Neutrófilos (cel/mL)	4278.0±2185.45	4811.31±2310.71	0.485
Plaquetas (Kcel/mL)	242.70±65.32	271.89±76.20	0.245
Glucosa (mg/dL)	86.12±8.80	103.56±34.08	0.111
Creatinina (mg/dL)	0.99±0.51	1.52±6.69	0.803
Albúmina (g/dL)	3.37±0.87	3.74±0.74	0.324
DHL (UI/mL)	197.25±83.38	325.25±331.10	0.288
PCR (mg/dL)	13.79±14.08	18.42±26.34	0.651
VSG (mm)	23.50±13.22	28.60±15.09	0.523

Comparación de parámetros inmunológicos entre pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Al comparar los parámetros inmunológicos entre pacientes con y sin ASIA no encontramos diferencias significativas en la mayoría de parámetros inmunológicos incluyendo niveles séricos de anticuerpos IgG, IgM, IgA, complemento y en varios anticuerpos específicos como anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, anti-Sm, anti-RNP, factor reumatoide y anticardiolipinas [Tabla 5].

Sin embargo, la frecuencia de pacientes positivos para anticuerpos anti-ANA tanto en el periodo prequirúrgico como post-quirúrgico fue significativamente mayor en los pacientes con ASIA que sin ASIA. En el periodo preoperatorio el 100% de los pacientes con ASIA tuvieron anticuerpos positivos anti-ANA y solo 48% de aquellos sin ASIA; y en el post-operatorio el 50.0% de los que desarrollaron ASIA tuvieron anticuerpos positivos anti-ANA; y solo el 6.9% de los que no desarrollaron ASIA [Tabla 6].

Ahora bien, dado que hubo diferencias significativas en la positividad de anticuerpos anti-ANA entre pacientes con y sin ASIA, se comparó también el patrón anti-ANA, encontrando que el patrón homogéneo y el moteado fino fueron significativamente mayores en los pacientes con ASIA que en los pacientes sin este síndrome ($p=0.001$, exacta de Fisher) [Tabla 6].

Tabla 5. Perfil inmunológico de pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Parámetro	ASIA (n=10)	No ASIA (n=102)	Valor de p^*
IgG (UI/mL)	13.35±233.34	1209.06±711.08	0.811
IgM ((UI/mL)	116.50±72.83	102.87±56.48	0.758
IgA (UI/mL)	156.00±0.00	266.27±151.58	0.333
Factor reumatoide (UI/mL)	22.37±32.13	14.08±22.84	0.422
Anti-dsDNA ((UI/mL)	422.40±774.63	120.48±205.08	0.119
Niveles de C3 (mg/dL)	113.89±33.75	128.41±27.04	0.181
Niveles de C4 (mg/dL)	22.00±6.96	22.97±5.70	0.667
IgM anti-cardiolipinas*	7.37±9.97	6.08±5.25	0.71
IgM anti-cardiolipinas*	7.18±2.73	7.81±2.78	0.667
Anti-Ro (UI/mL)	16.91±18.50	20.66±36.31	0.826
Anti-LA (UI/mL)	4.39±3.02	6.23±7.48	0.627
Anti-Sm (UI/mL)	4.36±1.86	7.95±11.28	0.493
Anti-RNP (UI/mL)	28.16±41.23	16.29±23.60	0.43

Tabla 6. Perfil inmunológico de pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Parámetros positivos	ASIA % (n=10)	Sin ASIA % (n=102)	Valor de p*
FR	30.0 (3)	9.1(5)	1.000
AMAS	0.0 (0)	4.0(4)	1.000
Anticardiolipinas IgG	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Anticardiolipinas IgM	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Anti DNA	10.0 (1)	0.0 (0)	1.000
Anti-Ro	0.0(0)	8.0(2)	1.000
Anti-La	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Anti-SCL70	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Anti-Sm	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Anti-RNP	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Hipergammaglobulinemia	0.0(0)	2.0(2)	1.000
Hipogammaglobulinemia	0.0(0)	2.0(2)	1.000
Hipo complementemia	20.0(2)	4.0(4)	0.09
ANAS			
ANA pre quirúrgicos	100.0 (10)	48.0(49)	0.001
ANA post quirúrgicos	50.0 (5)	6.0(7)	0.001
Patrón anti-ANA			
Homogéneo	20.0(2)	3.9(4)	0.001
Moteado discreto	10.0(1)	5.9(6)	
Moteado fino	50.0(5)	28.4(29)	
Nucleolar	0.0(0)	2.0(2)	
Huso cromático	10.0(1)	0.0(0)	

AMAS: anticuerpos anti-mitochondriales; ANA: antinucleares; ANCAS: anticitoplasma de neutrófilo;

Patologías autoinmunes entre pacientes con síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Finalmente, se compararon las patologías inmunológicas entre pacientes con y sin ASIA, encontrando que los pacientes con ASIA tuvieron una frecuencia significativamente mayor de artritis reumatoide (20% *versus* 2%, $p=0.039$), de esclerosis sistémica (30% *versus* 0%, $p<0.001$), de lupus eritematoso sistémico (20% *versus* 1%, $p=0.021$) y de fibromialgia (40% *versus* 1%, $p<0.001$) [Tabla 6]. Se compararon con pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune previo a la aplicación de modelantes.

Tabla 6. Comparación de patologías autoinmunes entre pacientes con y sin síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes

Tipo de patología	Con ASIA (n=10)	No ASIA(n=102)	Valor de p*
Artritis reumatoide	20.0(2)	2.0(2)	0.039
Esclerosis sistémica	30.0(3)	0.0(0)	<0.001
Lupus eritematoso sistémico	20.0(2)	1.0(1)	0.021
Fibromialgia	40.0(4)	1.0(1)	<0.001

Características de los pacientes con diagnóstico de ASIA

En la cohorte de pacientes (112), se encontraron 10 pacientes con diagnóstico de ASIA de acuerdo a criterios de Shoenfeld y Agmon Levin. La sustancia más frecuentemente usada fue el aceite mineral, el sitio más afectado fueron los glúteos, con un promedio de aparición de 10 años, entre la aplicación del modelante y el diagnóstico de la enfermedad autoinmune, Todos los pacientes ameritaron a intervención quirúrgica, para resección de granulomas. (Tabla 6).

En cuanto al perfil inmunológico se estableció el diagnóstico de fibromialgia en tres de los pacientes, lupus eritematoso sistémico en 2 pacientes, una de ellas con afectación renal, Artritis reumatoide en dos pacientes, y esclerosis sistémica en tres pacientes. En la totalidad de las pacientes los anticuerpos antinucleares fueron positivos, el patrón más frecuentemente encontrado fue moteado fino. En 4 de las pacientes se observó negativización de los anticuerpos antinucleares posterior a la intervención quirúrgica, en 5 casos se observó disminución y en una pacientes permaneció en la misma dilución. Además de los ANAS, se encontró positivización en factor reumatoide en tres de los pacientes, Anti DNA en una paciente. (Tabla 7).

Tabla 6: Características demográficas, tipo de modelantes y sitio de aplicación en pacientes con diagnóstico de ASIA (n=10)

Caso	Edad* (años)	Comorbilidad	Sustancia usada	Sitio afectado	Cirugía	Tiempo desde la exposición del modelante al diagnóstico**
1	59	Hipertensión arterial Hipotiroidismo	Aceite mineral	Glúteos y mamas	Resección de granulomas	10 años
2	47	Hipertensión arterial ERC	Aceite mineral	Mamas	Resección de granulomas	6 años
3	44	----	Biopolímeros	Glúteos	Resección de granulomas	7 años
4	41	----	Grasa Bovina	Glúteos	Resección de granulomas	7 años
5	79	Hipertensión arterial	Yodo	Miembros pélvicos	Resección de granulomas	18 años
6	60	Hipertensión arterial Cáncer de ovario	Aceite mineral	Pantorrillas y glúteos	Resección de granulomas y resección glútea	7 años
7	53	----	Carnitina	Tórax, y brazos	Resección de granulomas	1 año
8	43	Hipertensión arterial Diabetes tipo 2 Hipotiroidismo	Biopolímeros	Glúteos	Resección de granulomas	11 años
9	52	Valvulopatía	Aceite mineral	Glúteos y miembros pélvicos	Resección de granulomas	23 años
10	64	Cardiopatía isquémica Neumopatía intersticial	Aceite mineral	Cara	Resección de granulomas	10 años

*Edad en años. ** Tiempo desde la aplicación del modelantes hasta el diagnóstico de la enfermedad autoinmune
ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla 7. Perfil inmunológico en pacientes con diagnóstico de ASIA (n=10)

Caso	Enfermedad autoinmune	ANA pre quirúrgicos	Patrón	ANAS Postquirúrgicos	Otros anticuerpos positivos
1	Fibromialgia	1: 320	Moteado fino núcleo y citoplasma	Negativo	FR
2	LES*	1: 1280	Moteado fino	1: 320	Anti DNA
3	Fibromialgia	1: 160	Huso acromático	Negativo	--
4	Esclerodermia	1: 640	Anti centrómero Moteado discreto	1: 320	---
5	AR	1: 80	Moteado fino	1: 80	FR
6	Esclerosis sistémica	1: 320	Moteado fino	1: 80	ANCAS
7	Fibromialgia	1: 80	Homogéneo	Negativo	----
8	Esclerodermia	1: 80	Moteado fino	Negativo	
9	AR	1: 320	Nucleolar	1: 160	FR
10	LES	1: 650	Homogéneo	1: 320	----

*LES con afectación renal.

ANA: anticuerpos antinucleares, AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, FR: factor reumatoide.

En 2 de las pacientes contaban con valoraciones previas en el servicio de psiquiatría por diagnóstico de trastorno de ansiedad, recibieron tratamiento con citalopram y venlafaxina. Ambas pacientes recibieron tratamiento con esteroide e inmunosupresor. Una paciente presentó trombosis venosa profunda de miembro pélvico izquierdo, requirió anticoagulación por 6 meses. En este mismo caso, la paciente presentó síntomas gastro intestinales, se realizó colonoscopia con diagnóstico de enfermedad diverticular. Otra paciente fue diagnosticada con linfoma no Hodgkin posterior a la aplicación de modelantes. (Tabla 8).

En la tabla 9 se muestran los hallazgos en las biopsias tomadas durante a intervención quirúrgica

Tabla 8. Manifestaciones sistémicas y tratamiento en pacientes con ASIA (n=10)

Caso	Enfermedad autoinmune	Afectación hematológica	Diagnóstico psiquiátrico	Diagnóstico gastro intestinal	Tratamiento usado
1	Fibromialgia	TVP	Trastorno de ansiedad	Enfermedad diverticular	Prednisona Metotrexato Citalopram
2	LES con afectación renal	---	----	-----	Prednisona Micofenolato de mofetil
3	Fibromialgias	---	---	-----	Prednisona Metotrexato
4	Esclerodermia	LNH	---	-----	Ciclosporina
5	Artritis reumatoide	----	-----	-----	Prednisona Metotrexato
6	Esclerosis sistémica	-----	Trastorno de ansiedad	-----	Prednisona Venlafaxina
7	Fibromialgia	----	-----	-----	Prednisona Metotrexato
8	Esclerodermia			Hernia hiatal, esofagitis, gastropatía atrófica antral	Prednisona
9	Artritis reumatoide	-----	-----	-----	Prednisona Cloroquina
10	LES	-----	-----	Síndrome de intestino irritable	Prednisona Azatioprina

LNH: linfoma no Hodgkin. TVP: trombosis venosa profunda

Tabla 9. Resultado de biopsia en pacientes con ASIA (n=10)

Caso	Biopsia
1	Inflamación crónica granulomatosa con células gigantes
2	Tejido fibroso con reacción inflamatoria granulomatosa de tipo cuerpo extraño
3	Linfadenitis granulomatosa de tipo cuerpo extraño
4	Depósitos de material de aspecto oleoso en dermis con inflamación crónica linfocítica leve
5	Inflamación crónica xantogranulomatosa con célula gigantes de tipo cuerpo extraño con marcada hialinización
6	Inflamación crónica con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. Fibrosis y hialinosis arteriolar secundaria
7	Inflamación crónica granulomatosa tipo cuerpo extraño
8	Fibrosis focalmente hialinizada, con hemorragia leve y muy escasa reacción inflamatoria crónica, de etiología morfológicamente inespecífica
9	Tejido adiposo y muscular benigno con extensa fibrosis, inflamación crónica granulomatosa tipo cuerpo extraño a material oleoso
10	Inflamación aguda y crónica con células gigantes de tipo cuerpo extraño

DISCUSIÓN

El síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA) también conocido como síndrome de Shoenfeld, abarca varias condiciones/fenómenos autoinmunes que se inducen tras la exposición a sustancias con actividad adyuvante, como las existentes en las vacunas o las colocadas durante procedimientos de cirugía plástica¹⁷. Sin embargo, pocos estudios se han realizado específicamente en pacientes con exposición a modelantes por procedimientos de cirugía plástica. Por lo que, en este estudio determinamos la frecuencia del síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes, detectados en una cohorte de pacientes con exposición a modelantes por procedimientos de cirugía plástica y analizamos sus factores asociados. A continuación, se analizan los principales hallazgos de este estudio.

Primero, la frecuencia del ASIA fue de 8.9% (10 pacientes), una frecuencia esperada que confirma nuestra hipótesis de trabajo y que es similar a la de otros reportados en la literatura. Por ejemplo, Alijotas-Reig y cols. observaron que 15 de 185 pacientes que recibieron inyecciones de bioimplantes tenían síntomas sistémicos o distantes y múltiples compatibles con el ASIA¹⁸. En otro reporte de Alijotas-Reig y cols. también encontró una frecuencia de 8% de ASIA en pacientes con trastornos inflamatorios relacionados con inyecciones de biomateriales distintos a la silicona, principalmente compuestos de ácido hialurónico, acrilamida o metacrilato¹⁹. Siendo un padecimiento común en Latinoamérica mas que en Europa y Estado Unidos, las mayores revisiones de casos se encuentran en países como México. El hospital general de México realizó una revisión en 2010 en donde encontró que, de 279 pacientes, el 14% presentó una enfermedad de tejido conectivo posterior a la aplicación de modelantes. Posteriormente se realizaron otros estudios en hospitales IMSS de tercer nivel, publicados en la revista lupus en 2012, en dicho estudio se estudiaron a 50 pacientes, 20 pacientes cumplieron criterios para enfermedad autoinmune.²² J. Jara realizó una revisión en el 2016, identificando 4479 casos del 2011 al 2016, con diagnóstico de ASIA, sin embargo, solo 305 presentaron enfermedad severa o grave. La mayoría relacionado con silicona e inyecciones de aceite mineral.

Segundo, en cuanto a los modelantes más usados, encontramos que el aceite mineral se relacionó con mayor frecuencia al desarrollo de ASIA (48%). Vera-Lastra, Medina, Cruz-Domínguez, Jara describen la relación entre el uso de aceite mineral y la aparición de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticardiolipinas. Vera-Lastra et al reportaron que de los 20 pacientes que presentaron enfermedad autoinmune, el 80% había recibido inyección con aceite mineral. El silicón por el contrario estuvo presente en paciente que no desarrollaron ASIA, de este grupo fue mas frecuente en aquellas pacientes que se les aplicó en forma de inyección (21%), y en menor frecuencia cuando se aplicó en forma de implante mamario (4%). Otros modelantes fueron implicados en pacientes con ASIA, en nuestro estudio encontramos que un caso de ASIA fue asociado a la aplicación de yodo, uno por carnitina y uno más por grasa bovina.²³

En cuanto al sitio de aplicación, encontramos que los glúteos (60%) fueron el sitio mas afectado en ambos grupos, posteriormente mamas (30%). Se evidenció que en el grupo que desarrollo ASIA las zonas implicadas también incluían piernas (20%) y cara (10%). Estudios resultados son similares a los mostrados en estudios previos realizados por J. Jara, en donde encontró que los glúteos estaban implicados en 38-72%, mamas 12-16%, extremidades inferiores 18-22%, y cara 6-10%.²⁴

Tercero, en nuestro estudio la presencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con ASIA fue muy frecuente, ya que una quinta parte tenían artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), el 30% tenían esclerosis sistémica (ES) y el 40% fibromialgia, pero estas patologías se encontraron en 0-2% de los pacientes sin ASIA. Se describió, además, la presencia de enfermedad psiquiátrica, por trastorno de ansiedad, afectación gastro intestinal evidenciando enfermedad diverticular, enfermedad ácido péptica y síndrome de intestino irritable. Llama la atención que en dos pacientes se asoció además a trombosis venosa profunda y linfoma no Hodgkin. De esta manera, es evidente que existe una asociación de ASIA con enfermedades autoinmunes. En el estudio realizado por O Vera-Lastra et al reportaron asociación con LES, ES, AR. Describen 8 casos con

enfermedad severa, en uno de ellos con sobreposición con miopatía inflamatoria y esclerosis sistémica. Alijotas-Reig y cols. encontraron que 33.3% de los pacientes con ASIA tuvieron alguna enfermedad autoinmune sistémica primaria¹⁸. En otro reporte el 26.7% de los pacientes con ASIA tuvieron alguna enfermedad autoinmune sistémica primaria las cuales fueron gamapatía monoclonal de significado incierto, paniculitis inflamatoria granulomatosa, paniculitis granulomatosa inflamatoria, cirrosis biliar primaria y síndrome de Sjögren ¹⁹

Tercero, al comparar características clínicas y paraclínicas de los pacientes con ASIA con los de aquellos que no desarrollaron ASIA encontramos que tanto en el periodo preoperatorio como en el post-operatorio los que desarrollaron ASIA tuvieron mayor tasa de positividad para anticuerpos anti-ANA que los que no. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la mayoría de parámetros bioquímicos e inmunológicos incluyendo niveles séricos de anticuerpos IgG, IgM, IgA, complemento y en varios anticuerpos específicos como anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, anti-Sm, anti-RNO, anti- anticardiolipinas y factor reumatoide. Solo encontramos un estudio previo que reportara asociación de anticuerpos anti-ANA con el ASIA realizado por Watad y cols.; estos autores encontraron que el 51.7% de sus pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-ANA, en comparación el 100% de los pacientes que tuvieron ASIA en nuestro estudio²¹. En otro estudio, Watar y cols. también reportaron una positividad de 48.2% de anticuerpos anti-ANA. Lo anterior sugiere que los anticuerpos anti-nucleares podrían estar relacionados con el desarrollo de ASIA. Vera-Lastra et al reportaron

CONCLUSIONES

En pacientes expuestos a adyuvantes/modelantes durante procedimientos de cirugía plástica, encontramos que la frecuencia de síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes fue de 8.9%, lo que es similar a lo encontrado en otros estudios. Así como la positividad para anticuerpos anti nucleares, sobre todo un patrón moteado.

Los paciente con síndrome inflamatorio autoinmune inducido por adyuvantes, desarrollaron artritis reumatoide, fibromialgia esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamayo Carbón AM, Orozco Jaramillo MA, Posada Ruiz DA. Sustancias adyuvantes y síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes. Presentación de un caso. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019
2. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. Lupus [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 28];26(7):675–81.
3. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. Mediterr J Rheumatol [Internet]. 2017;28(2):64–9.
4. Cervera R. ASIA: a new systemic autoimmune syndrome? Lupus 2011; 20: 665–666.
5. Cuellar ML, Scopelitis E, Tenenbaum SA, et al. Serum antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. J Rheumatol 1995; 22: 236–240.
6. Jara LJ, Medina G, Gómez-Bañuelos E, Saavedra MA, Vera-Lastra O. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). Lupus 2012 21(2), 140–145
7. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. International Journal of Epidemiology. 2018 47(6):1846–54.
8. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants:

description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatology International*. 2017;37(8):1405–11.

9. Jan Willem Cohen Tervaert, Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autrev* (2018)
10. Domínguez Carrillo LG, Arellano Aguilar JG. Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2022;20(1):96–8.
11. Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017;140(4):666–79.
12. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2018;47(6):1846–54.
13. Khoo T, Proudman S, Limaye V. Silicone breast implants and depression, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in a rheumatology clinic population. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(5):1271–6.
14. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunologic Research*. 2016;65(1):120–8.

15. André D, Gouveia F, Nascimento R, Luís H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: Adverse reaction or autoimmunity? *JRSM Open*. 2022;13(4):205427042210861.
16. García S, Lena T, García S, Lena T. Enfermedad asociada a implantes mamarios: ¿cuál es la evidencia actual? *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2021 [cited 2021];47(2):119–33.
17. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69.
18. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res*. 2018;66(1):120-140.
19. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015;24(10):1012-1018.
20. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1-8.
21. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, 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;37(2):483-493.

22. Vera-Lastra, O., Medina, G., Cruz-Dominguez, M. D. P., Ramirez, P., Gayosso-Rivera, J. A., Anduaga-Dominguez, H., ... & Jara, L. J. (2012). Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*, 21(2), 128-135.
23. Vera-Lastra, O., Medina, G., Cruz-Domínguez, M. P., Ramírez, G. M., Blancas, R. B. P., Amaro, A. L. P., ... & Jara, L. J. (2018). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clinical Rheumatology*, 37, 1441-1448.
24. Jara, L. J., García-Collinot, G., Medina, G., Cruz-Dominguez, M. D. P., Vera-Lastra, O., Carranza-Muleiro, R. A., & Saavedra, M. A. (2017). Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunologic research*, 65, 8-16.

ANEXOS

Anexo 1

CRITERIOS DIAGNOSTICO ASIA PROPUESTOS POR SHOENFELD Y AGMON LEVIN	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas.	Aparición de auto anticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado.
Aparición de manifestaciones clínicas típicas: <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	Otras manifestaciones clínicas (síndrome de intestino irritable)
La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.	HLA específicos (HLA DRB1, HLA DQB1)
Biopsia típica de los órganos involucrados.	Evolución a alguna enfermedad autoinmune (esclerosis múltiple, esclerosis sistémica)
Se requiere la presencia de 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores para hacer el diagnostico de ASIA	

NUEVOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ENFERMEDAD POR ADYUVANTE HUMANA O ASIA PROPUESTO POR ALIJOTAS-REIG.	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
1.- Exposición a un estímulo externo: biomateriales ^a , vacunas anilinas u otros materiales orgánicos / inorgánicos previo a las manifestaciones clínicas	1.- Historia reciente de factores desencadenantes previo al inicio de las manifestaciones clínicas ^g
2.- Tiempo de latencia mínimo de días (1-2 semanas) en lo que respecta a vacunas y un mes cuando el desencadenante implicado no se trata de vacunas, por ejemplo, biomateriales ^b	2.- <i>Livedo reticularis</i> de reciente inicio y/o eritema palmar apareciendo al inicio de las manifestaciones clínicas ^h
3.- Manifestaciones clínicas. • <i>Local/regional</i> : nódulos inflamatorios; edema cutáneo o angioedema, induración cutánea; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis, morfea, lesiones sarcoide-like, o • <i>Sistémicas</i> : nódulos inflamatorios a distancia; artritis; complejo sicca o síndrome de Sjögren ^c ; miositis ^d o debilidad muscular ^e ; paniculitis extensa; síndromes neurológicos desmielinizantes, o •Evolución a enfermedad autoinmune sistémica u órgano específica.	3.- Presencia de cualquier autoanticuerpo y/o hipergamaglobulinemia y/o elevación de ACE y/o elevación de DHL y/o hipocomplementemia
4.- Biopsia del área involucrada o de ganglios linfáticos ^f con características de “cuerpo extraño”, o hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedades autoinmunes/granulomasas.	
5.- La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.	
6.- HLA compatibles (HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o combinación de haplotipos).	
Se requiere la presencia de 3 criterios mayores, o 2 mayores y 2 menores para diagnóstico de ASIA	
<ul style="list-style-type: none"> a) Parafina, silicón, silicón de grado médico, metacrilato, ácido poli-K-láctico, poliacrilamida, polialquilimida, colágeno, hidroxil-apatita, ácido hialurónico, ácido hialurónico estabilizado no animal, alginato. b) Cuando las reacciones adversas ocurren después de un segundo estímulo, un período de tiempo más corto se puede aceptar. c) Demostrado por pruebas objetivas: producción salival, gamagrama salival, prueba de Schirmer. d) Documentado por elevación de enzimas musculares y/o electromiografía y/o biopsia de músculo. e) La fuerza muscular se debe evaluar por medio de la escala MRC (Medical Research Council) o similares. f) Especificar el tipo de patrón histopatológico identificado (ej. sarcoide, en palizada, necrobiótico, parafinoma, siliconoma). g) Procesos infecciosos, trauma o manipulación de áreas rellenas/implantadas/vacunadas. h) Aparición de novo de coloración eritematosa indolora, simétrica, rojiza, azulada o púrpura en palmas y en ocasiones en superficie palmar de dedos, similar a lo observado en LEG, hiperestrogenismo o vasculitis. 	