

Sustancias adyuvantes y síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes. Presentación de un caso

Adjuvant substances and adjuvant-induced inflammatory autoimmune syndrome. Case presentation

ALICIA MARÍA TAMAYO CARBÓN, MANUEL ALEJANDRO OROZCO JARAMILLO, DANIEL ALFREDO POSADA RUIZ.

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo:

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 [citado]; 15(1):59-64. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

RESUMEN

La necesidad del ser humano de mejorar su autoimagen corporal de forma rápida, eficaz y sin cicatrices lo lleva a consultar personal no calificado en busca de rellenos faciales o corporales con sustancias modelantes/adyuvantes mal denominados "biopolímeros", no aptos para su uso por la aparición de complicaciones posteriores. Se presenta una paciente de 42 años que se le inyectó silicona líquida en glúteos y labios de la boca y dos años posteriores a esa infiltración, aparecen en los glúteos manifestaciones clínicas como dolor en el sitio de la aplicación, aumento de volumen, induración y fiebre. Esto motivó su reconsulta. Se le realizaron estudios protocolizados por un equipo médico multidisciplinario y se le diagnosticó alojenosis iatrogénica glútea con migración local y sistémica de la sustancia adyuvante, trombosis venosa profunda femoral derecha y nefritis tubulointersticial crónica con enfermedad renal crónica estadio 4, estableciéndose el diagnóstico de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes.

Palabras clave: ASIA; sustancias modelantes; autoinmunidad; biopolímeros.

thrombosis, tubule interstitial nephritis with chronic kidney failure stage 4, altogether converging into the diagnose of autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA).

Keywords: ASIA; adjuvants substances; autoimmunity; biopolymers.

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.⁽¹⁾ 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 (del inglés Food and Drug Administration) a prohibir su uso en el cuerpo humano.⁽¹⁾

El uso de las sustancias no autorizadas en el cuerpo humano, en algunos casos desconocidas da lugar a la aparición del término de «enfermedad por modelantes» también conocida como «enfermedad por adyuvantes», que hace referencia a la aparición de diversas manifestaciones adversas en el cuerpo humano después del uso de esas sustancias.⁽²⁾

ABSTRACT

Human beings need to preserve and improve their bodies' self-image in a fast and efficient way, without scars leads them to consult non-qualified staff, in search of facial or body fillings with modeling substances miscalled biopolymers; non-suitable for the use in the human body causing posterior complications. The clinical case presented, refers to a 42-year-old women, to whom liquid silicone was injected in the gluteal area and mouth lips; 2 years after the infiltration, started presenting local clinical manifestations around the area of injection such as increased volume, induration and fever, motivating the patient to consult. Protocolary studies were carried out by the multidisciplinary medical team who diagnosed gluteal alojenosis with local and systemic migration of the modeling substance, deep right femoral venous

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer tras horas, días e incluso años después de su aplicación. Se describen reacciones locales y sistémicas. Entre las primeras están las granulomatosas al cuerpo extraño, la migración del producto a otras partes del cuerpo, fistulas, fibrosis, múltiples procesos inflamatorios e infección y entre las sistémicas, se señalan la aparición de enfermedades autoinmunes o del tejido conjuntivo y el desarrollo de procesos inflamatorios que lleven a la necrosis de estructuras orgánicas.^(3,4,5)

Se identifica al silicón líquido, como un patrón molecular asociado a los patógenos (PAMPs) que provoca la activación de receptores de reconocimiento y promueve la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IFN- α y TNF- α , responsables de favorecer la producción y liberación de moléculas co-estimuladoras y anticuerpos, inducir la maduración de monocitos en células dendríticas y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad.⁽⁶⁾

La reacción generada en el organismo ante el uso de sustancias adyuvantes está descrita en 2011 por Shoenfeld y Agmon Levin como el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés) que puntualiza un conjunto de condiciones clínicas resultado de una respuesta inmune hiperactiva a los adyuvantes. Las manifestaciones aparecen con un tiempo de latencia variable y ocurren por la interacción entre los factores genéticos y ambientales. El diagnóstico de ASIA se realiza mediante los criterios propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin.^(7,8,9)

La extracción quirúrgica total de la sustancia adyuvante garantiza la evolución favorable de la enfermedad. Sin embargo, la migración local o sistémica de la sustancia adyuvante desencadena el síndrome autoinmune/inflamatorio, que puede requerir de un enfoque y atención multidisciplinaria e incluso el inicio de un tratamiento inmunomodulador.^(6,10)

Si bien es cierto, que el pronóstico de estos pacientes no está bien definido a largo plazo, en algunos se compromete la vida de los afectados. La recomendación actual es evitar una nueva exposición a la sustancia adyuvante para

prevenir una respuesta hiperactiva del sistema inmune ya sensibilizado.^(6,10)

En la actualidad el uso de sustancias con fines modelantes persiste en los distintos estratos socioeconómicos y más aun 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 y generar un plan de acción que permita protocolizar la promoción, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.⁽¹⁾

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 tratarse de una problemática mundial y ser una complicación poco conocida por el personal no especializado, se presenta un caso que permite divulgar la existencia del síndrome de ASIA, con el fin de hacer un diagnóstico temprano y aplicar el tratamiento oportuno de esta entidad.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 44 años con el antecedente de inyección de silicona líquida en los labios y glúteos (aproximadamente 500 cc en cada glúteo) a los 37 años. Transcurridos dos años del procedimiento (2010) presenta cambios inflamatorios locales en la región glútea, le indican antimicrobianos por vía oral y medios físicos con mejoría clínica. En el año 2016 se reconsulta por presentar un dolor intenso y deformidad glútea asociada con cambios de coloración y consistencia aumentada como se muestra en la figura 1 AB), además de la exposición de la sustancia adyuvante en el labio inferior de la boca según la figura 1 C). Se le realizó un ultrasonido glúteo que reveló compromiso en el tejido celular subcutáneo que sugirió la presencia de imágenes quísticas correspondientes a la sustancia modelante como se aprecia en la figura 2 AB).

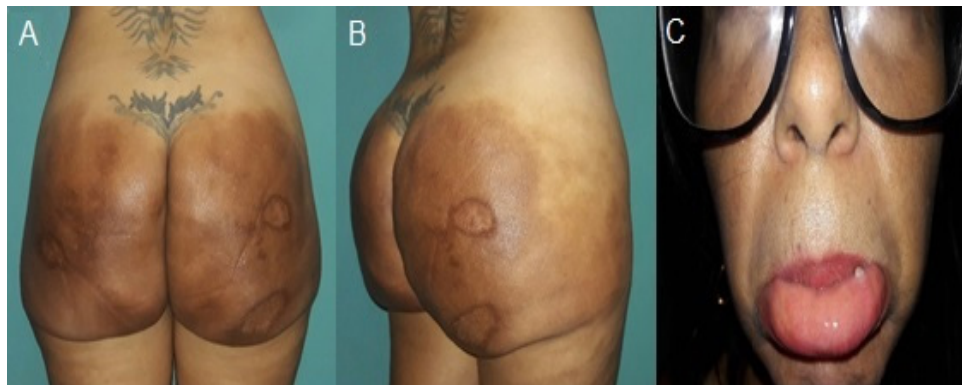


Figura 1. Complicaciones locales de la sustancia adyuvante.

Figura 1 (A-B): Alogenosis en región glútea; **(C):** Exposición de sustancia modelante en labio inferior de la boca.

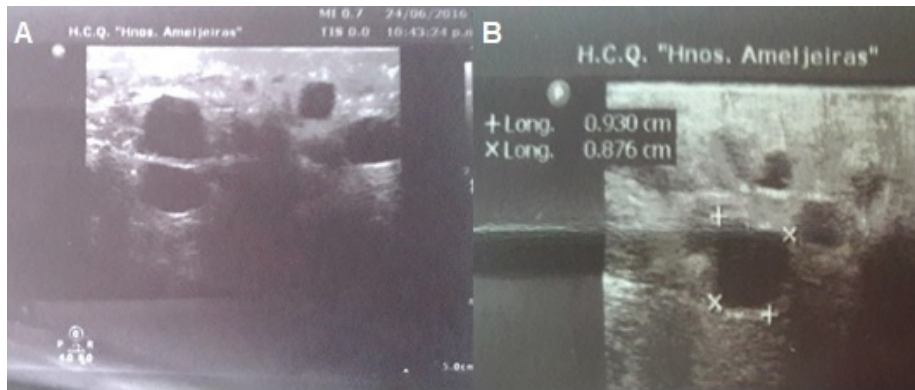


Figura 2. Evidencia imagenológica de la sustancia adyuvante.

A la paciente se le realizó exéresis quirúrgica de la sustancia en los labios superior e inferior de la boca y se le efectuaron punciones múltiples en la región glútea con la aplicación tópica de plasma rico en plaquetas que le produjo una discreta mejoría clínica.

En octubre de 2018 acude a la consulta externa del servicio de Cirugía Plástica por exacerbación de la sintomatología en la región glútea, le aparecen induraciones en el periné, según la figura 3 A y, exposición de la sustancia modelante en la región perianal según la figura 3 B. Por otro parte manifiesta dolor en su extremidad inferior derecha con un leve aumento de volumen. Se evidenció el deterioro físico de la paciente, que refirió una pérdida de 20 kg de peso y síntomas generales como debilidad, fatiga, mialgias, astenia, adinamia y anorexia. Figura 3 C

En su ingreso la paciente presentaba palidez generalizada, sequedad de la boca y los ojos e hipotensión arterial. En la región genital derecha se observó una tumoración de 8 x 4 cm, no dolorosa, sin cambios inflamatorios y no adherida a los planos profundos; en el labio mayor derecho se constató una lesión abscedada con márgenes inflamatorios y exposición del material adyuvante. En el miembro inferior derecho presentaba un edema grado II con una tumoración dolorosa de 1 x 3 cm en el tercio superior del muslo. Se ingresó y trató con hidratación parenteral y analgesia, se le realizaron estudios protocolizados, con la obtención de

los siguientes parámetros: velocidad de sedimentación globular (45mm/h), creatinina (432 umol/L), ácido úrico (534 umol/L) y anticuerpos antinucleares positivos; se le diagnosticó trombosis venosa profunda derecha e invasión ganglionar de sustancia. Se discutió el caso por un equipo multidisciplinario de atención compuesto por especialistas en Cirugía Plástica, Reumatología, Nefrología, Cirugía Vasculat y Psiquiatría; se le indicó biopsia renal y la histopatología informó atrofia tubular severa con fibrosis, nefritis intersticial importante y abundantes cilindros hialinos. Se diagnosticó alojenosis Iatrogénica glútea con migración local y sistémica de la sustancia adyuvante, trombosis venosa profunda femoral derecha y nefritis tubulointerstitial con una enfermedad renal crónica estadio 4. Se confirmó el diagnóstico de síndrome de ASIA con la presencia de todos los criterios mayores y dos de los cuatro menores propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin. Se sometió a una intervención quirúrgica con vaciamiento ganglionar inguinal derecho. Se le instauró el tratamiento inmunomodulador, psiquiátrico y se le dio el alta con una discreta mejoría clínica.

En febrero de 2019 en la consulta de seguimiento se evidenció el deterioro crónico y el empeoramiento de la sintomatología local. La región glútea, se tornó hiperpigmentada con zonas hipopigmentadas, fibróticas, pruriginosas e induradas, asociada con erosión y cambios



Figura 3. Compromiso local y sistémico de la sustancia adyuvante.

Figura 3 (A): Migración de sustancia modelante a periné; (B): Exposición de la sustancia; (C): Marcado deterioro físico.

inflamatorios frecuentes. En la región perianal se describieron múltiples procesos inflamatorios y la formación de vesículas que drenan material seroso, cicatrizan, se fibrosan y deforman los tejidos adyacentes, además del desarrollo de lesiones cutáneas verrugosas en la región genital.

La migración de la sustancia adyuvante formó cordones de fibrosis distribuidos desde la línea interglútea hasta la región lumbar y los miembros inferiores, asociados con adenopatías congestivas. Aparecieron parestesias en extremidades superiores e inferiores, fasciculaciones y movimientos involuntarios, 15 días antes de consultar, que debutaron con dolor y prurito generalizado, motivo por el cual consultó.

A. Criterios diagnósticos de ASIA propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin	B. Nuevos criterios diagnósticos para enfermedad por adyuvantes humana o ASIA propuestos por Alijotas-Reig
<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> •Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas. •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. •La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría. •Biopsia típica de los órganos involucrados. <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> •Aparición de auto anticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado. •Otras manifestaciones clínicas (ej. síndrome de intestino irritable). •HLA específicos (ej. HLA DRB1, HLA DQB1). •Evolución a alguna enfermedad autoinmune (ej. esclerosis múltiple, esclerosis sistémica). <p>Se requiere la presencia de 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores para hacer el diagnóstico de ASIA.</p>	<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición a un estímulo externo: biomateriales, vacunas, anilinas u otros materiales orgánicos/inorgánicos previo a las manifestaciones clínicas. 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, ej. biomateriales. 3. Manifestaciones clínicas. <ul style="list-style-type: none"> •<i>Local/regional</i>: nódulos inflamatorios; edema cutáneo o angioedema, induración cutánea; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis morfea, lesiones sarcoide-like. •<i>Sistémicas</i>: nódulos inflamatorios a distancia; artritis; complejo de sicca o síndrome de Sjögren; miositis o debilidad muscular; paniculitis extensa; síndromes neurológicos desmielinizantes. •Evolución a enfermedad autoinmune sistémica u órgano específica. 4. Biopsia del área involucrada o de ganglios linfáticos con características de "cuerpo extraño", o hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedades autoinmunes/granulomatosas. 5. La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría. 6. HLA compatibles (ej. HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o combinación de haplotipos). <p>Criterios menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia reciente de factores desencadenantes previo al inicio de las manifestaciones clínicas. 2. Livedo reticularis de reciente inicio y/o eritema palmar aparece al inicio de las manifestaciones clínicas. 3. Presencia de cualquier autoanticuerpo y/o hipergamaglobulinemia y/o elevación de ACE y/o elevación de DHL y/o hipocomplementemia. <p>Se requiere la presencia de 3 criterios mayores, o 2 mayores y 2 menores para diagnóstico de ASIA.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> a. Parafina, silicón, silicón de grado médico, metacrilato, ácido poli-K-láctico, poliacrilamida, polialquil-imida, 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 los dedos, similar a lo observado en LEG, hiperestrogenismo o vasculitis.

Figura 4. Criterios propuestos para establecer diagnóstico de síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Figura 4 (A): Criterios diagnósticos de ASIA propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin; (B): Nuevos criterios diagnósticos propuestos por Alijotas-Reig.

DISCUSIÓN

El profesor Felipe Coiffman define el concepto de "alogenosis iatrogénica" como el proceso patológico derivado de la infiltración de sustancias alogenas en el organismo con repercusiones graves sobre la calidad de vida de los pacientes, deformidad local y muerte psíquica.^(11,12)

Las Enfermedades por adyuvantes, las enfermedades por modelantes y ASIA, son las diferentes terminologías que describen una misma enfermedad con diferente expresión clínica, en que el común denominador es la inyección de sustancias adyuvantes mal denominados "biopolímeros".⁽¹³⁾

Se conoce el concepto de enfermedad inducida por adyuvantes, pero la propuesta de englobar a varias condiciones en un solo espectro de enfermedades bajo el término de ASIA es reciente, en la actualidad se describen diferentes mecanismos biológicos responsables de su desarrollo. La creciente demanda de pacientes comprometidos por el uso de sustancias adyuvantes lleva a persistir en investigaciones clínicas que permitan protocolizar el manejo de ASIA.^(6,10)

Una vez el cuerpo humano entra en contacto con las sustancias adyuvantes, que inmunológicamente se caracterizan por tener un bajo grado de biocompatibilidad y un alto porcentaje de antigenicidad, desencadenan la activación del sistema inmune con complicaciones negativas para la salud de los pacientes. Otros factores influyentes en la respuesta inmunológica del organismo son el mimetismo molecular y el daño tisular local que promueve modificaciones en la estructura terciaria de las proteínas, provoca su reconocimiento como antígenos y promueve una respuesta autoinmune patogénica mediante la diseminación del epítome.^(3,4,10)

Los postulados propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011 plantean 12 criterios mayores y menores, para establecer el diagnóstico de ASIA, requiriéndose la confirmación de dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores (figura 4 A). A finales del año 2014 Alijotas-Reig proponen nuevos criterios para establecer el diagnóstico de ASIA; aunque estos coinciden en su mayoría con los postulados por Levin, se establece un tiempo de latencia mínimo y la confirmación de marcadores inmunológicos adicionales (figura 4 B). En este caso el diagnóstico de ASIA se confirmó por ambos postulados.^(7,8,9)

Las complicaciones pueden ser tempranas o tardías, locales o sistémicas. Las tempranas se relacionan con la inflamación local postraumática por el procedimiento, definidas por los cambios inflamatorios agudos y a nivel histológico por presentar un infiltrado linfocitario perilesional. Sin embargo, es el compromiso a largo plazo, el responsable del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por los adyuvantes.^(4,13)

Es probable que este tipo de sustancias funcionen como superantígenos y desencadenen el desarrollo de enfermedades autoinmunes del tejido conectivo en pacientes con predisposición genética. No obstante, las lesiones locales y sistémicas de la enfermedad por la infiltración de modelantes no corresponden a ninguna de las enfermedades propias del tejido conectivo o de tipo autoinmune, con las que guardan algunas similitudes como el lupus eritematoso generalizado, la artritis reumatoide, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica progresiva, entre otras, por lo que la «enfermedad por modelantes» se debe estudiar como una entidad aparte.⁽¹⁰⁾

El desconocimiento del daño causado por estas sustancias alogenas en el organismo debe generar una alerta en el sistema de salud, dadas las complicaciones por el uso indiscriminado de las sustancias modelantes no aptas para el cuerpo humano. Si bien es cierto que la exéresis quirúrgica de la sustancia es el tratamiento indicado, la migración a zonas vecinas y las malas condiciones de la piel y los tejidos circundantes, imposibilitan la resección total del material y la recuperación del paciente, sin una respuesta favorable a largo plazo.^(4,5,10)

CONCLUSIONES

En casos de evolución a enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias se requiere de un manejo multidisciplinario, con un pronóstico reservado y la posibilidad de un fatal desenlace persistirá latente en el tiempo. Se insiste en socializar este problema de salud a través de la divulgación de las complicaciones secundarias al uso de sustancias modelantes. Se realiza una alerta del daño que provoca el relleno con material aloplástico con el objetivo de prevenir una enfermedad hasta ahora incurable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortíz Monasterio F. Management of patients with complications from injections of foreign materials into the breast. *Rev Plast. Reconstr. Surg.* 1972;50(1):42-7.
2. Torres Gómez B. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos. *Rev Cir Plast.* 2010; 20(3): 124-32.
3. Juárez E, Amezcua MC. Hallazgos en resonancia magnética y asociación entre el inicio de los síntomas de pacientes con enfermedad por modelantes en región glútea y el agente químico empleado. *Rev Anales de Rad.* 2013; 12(4):223-30.
4. A Juárez. Enfermedad humana por adyuvante en el embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2013;40(6):277-8.
5. Torres Gómez B. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos. *Rev Cir Plast.* 2010;20(3):105-111.
6. Caldeira M, Caldeira A. Siliconosis: autoimmune /inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *ISR Med Assoc J.* 2012;14(2):137-8.

7. Tishler M, Schoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(7):430-2.
8. Schoenfeld Y, Agmon –Levin N. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011;36(1):4-8.
9. 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):1012-8. PubMed:PMID:25813870.
10. Torres Ruiz JJ, Martín-Nares E. Síndrome Autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). *Rev Medica [Internet].* 2016 [citado 8 Feb 2019];7(3):170-81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2016/md163j.pdf>.
11. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica. Una nueva enfermedad. En: Coiffman F. Vázquez G. *Cirugía plástica, reconstructiva y estética.* ed 3ra. Colombia: Amolca; 2007. p.207-13.
12. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica. Una nueva enfermedad. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2008;34(1):1-10.
13. Zimmermann U, Clerici T. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:241-50.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución a la teoría: Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Dirección para la correspondencia: Alicia María Tamayo Carbón. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras", La Habana, Cuba.

Correo electrónico: aliciatamayo67@gmail.com

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

