



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA
MOURET"**

**"SÍNDROME AUTOINMUNE /INFLAMATORIO INDUCIDO POR
ADYUVANTES ASOCIADO A SUSTANCIAS OLEOSAS,
MANIFESTACIONES CLINICAS Y LA PRODUCCIÓN DE
ANTICUERPOS"**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. CLAUDIA VERÓNICA MARTÍNEZ MACÍAS**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesor titular del curso de Posgrado en Medicina Interna
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. CLAUDIA VERONICA MARTINEZ MACIAS
Médico Residente de Medicina Interna

Número de Registro

R-2014-3501-74

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
I.MARCO TEÓRICO.....	6
II.MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
III.RESULTADOS.....	15
IV.DISCUSIÓN.....	27
V.CONCLUSIÓN.....	31
VI.BIBLIOGRAFÍA.....	32
VII.ANEXOS.....	35

RESUMEN

“SÍNDROME AUTOINMUNE /INFLAMATORIO INDUCIDO POR ADYUVANTES ASOCIADO SUSTANCIAS OLEOSAS, MANIFESTACIONES CLINICAS Y LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS”

ANTECEDENTES: El Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) incluye fenómenos postvacunación, Miofascitis Macrofagica, Síndrome de la Guerra del Golfo y Siliconosis. Este nuevo síndrome se caracteriza por manifestaciones inespecíficas y específicas de las enfermedades autoinmunes (EAI).

OBJETIVO: Determinar la prevalencia los autoanticuerpos y manifestaciones clínicas de pacientes con ASIA inducido por sustancias oleosas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron 29 pacientes con síndrome de ASIA asociado a la inyección de sustancias oleosas. Se analizaron las manifestaciones clínicas y auto anticuerpos mediante inmunofluorescencia, inmunoprecipitación y ELISA.

RESULTADOS: Fueron 29 mujeres (47.1±10.3 años), con inicio de manifestaciones posterior a la aplicación de sustancias oleosas de 4.8±4.7 meses. La sustancia comúnmente aplicada fue Aceite Mineral (58.6%). Los sitios más frecuentes fueron: glúteos (31%), mamas (24.1%). La manifestación clínica en 82.8% fue fatiga seguida de lesiones en la piel (75.9%), artralgias (69%). Las EAI fueron (55.1%): 13.7% para LES, Esclerodermia (6.9%), Anemia Hemolítica (3.4%). Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en (63%), con predominancia de patrón moteado nuclear y nucleolar. Los anti- Su se encontraron 6.9% de la muestra.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones no específicas de enfermedad reumatológicas son las más frecuentes, el síntoma más prevalente es la fatiga, los anticuerpos antinucleares positivos con patrón nucleolar y moteado fino son frecuentes, los anticuerpos Anti-Su se encuentran en pacientes con ASIA inducido por sustancias oleosas.

PALABRAS CLAVE: (ASIA), autoanticuerpos, anti-SU, sustancias oleosas adyuvantes.

ABSTRACT

"SYNDROME AUTOIMMUNE / INFLAMMATORY ASSOCIATED INDUCED ADJUVANTS OILY SUBSTANCES, CLINICAL MANIFESTATIONS AND ANTIBODY PRODUCTION"

BACKGROUND: Inflammatory autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) includes post-vaccination phenomena, Myofasciitis macrophage, War Syndrome Gulf and Siliconosis. This new syndrome is characterized by nonspecific and specific manifestations of autoimmune diseases (EAI).

OBJECTIVE: To determine the prevalence of autoantibodies and clinical manifestations of patients with ASIA induced oily substances.

MATERIAL AND METHODS: We studied 29 patients with ASIA syndrome associated with the injection of oily substances. Clinical manifestations and autoantibodies were analyzed by immunofluorescence, immunoprecipitation and ELISA.

RESULTS: There were 29 women (47.1 ± 10.3 years) with subsequent demonstrations start applying oily substances of 4.8 ± 4.7 months. Substance commonly Mineral oil was applied (58.6%). The most common sites were: buttocks (31%), breast (24.1%). The clinical manifestation in 82.8% was fatigue followed by skin lesions (75.9%), arthralgia (69%). The EAI were (55.1%): 13.7% for SLE, scleroderma (6.9%), hemolytic anemia (3.4%). Antinuclear antibodies were positive (63%), with predominance of nuclear and nucleolar speckled pattern. The anti-Their is found 6.9% of the sample.

CONCLUSIONS: The non-specific manifestations of rheumatologic disease are the most common, the most prevalent symptom is fatigue, positive antinuclear antibody nucleolar fine speckled pattern and are frequent, Anti-His antibodies found in patients with ASIA induced oily substances.

KEYWORDS: (ASIA), autoantibodies, anti-SU, adjuvants oily substances.

I. MARCO TEÓRICO

I. A. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Autoinmune Inflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA) Se caracteriza por la presencia de manifestaciones inespecíficas y / o específicas de autoinmunidad, con antecedentes de aplicación de una sustancia ajena al organismo que actúa como adyuvante.¹

Un adyuvante inmunológico es una sustancia que mejora o incrementa la respuesta inmune específica al antígeno, sin desencadenar una respuesta inmunitaria propia.² Cuatro condiciones engloban el Síndrome de ASIA: Siliconosis, Miofascitis Macrofagica, Síndrome de la Guerra del Golfo, Fenómeno post-vacuna. Sin embargo en forma reciente se han considerado que otras entidades como la enfermedad por adyuvante inducida por aceites cumplen criterios para Síndrome de ASIA.

I.B. DIAGNÓSTICO

I.B.A. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

De acuerdo a esta gama de presentación se propusieron los criterios por el Dr. Shoendfeld, para el diagnóstico de síndrome de ASIA y se describen a continuación.²

Criterios para el diagnóstico de ASIA (Síndrome de Shoendfeld).

Criterios Mayores

1. Exposición a un estímulo externo (vacunas, infección, silicón o adyuvantes) antes de las manifestaciones clínicas.
2. Aparición de manifestaciones clínicas:
 - ✓ Mialgias, miositis o debilidad muscular.
 - ✓ Artralgias y/o Artritis.
 - ✓ Fatiga crónica, trastornos en el sueño.
 - ✓ Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización).
 - ✓ Alteraciones cognitivas y pérdida de la memoria.

- ✓ Pirexia o Xerostomía.
- 3. Mejoría con la remoción del agente:
- 4. Biopsia positiva con reacción a cuerpo extraño y formación de granulomas.

Criterios menores

1. Aparición de anticuerpos o auto-anticuerpos dirigidos.
2. Otras manifestaciones clínicas (Síndrome de Intestino Irritable)
3. HLA específicos (HLA DRB1, HLA DQB1)
4. Enfermedad autoinmunes

Se requieren para el diagnóstico dos criterios mayores o uno mayor y dos menores¹.

I.C. FISIOPATOLOGÍA

I.C.A.MECANISMOS DE LOS ADYUVANTES.

El efecto adyuvante se lleva a cabo a través de varios mecanismos que inciden tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa.

I.C.B. RESPUESTA INMUNE INNATA

Los adyuvantes imitan moléculas evolutivamente conservadas, aumentando la actividad de células dendríticas, linfocitos, macrófagos que conllevan a la liberación de quimiocinas, las cuales activan el sistema inflammasoma (NALP 3) intracelular induciendo apoptosis y efectos inmunológicos, de los que se desglosan los siguientes: ²:

- Translocación de antígenos a los ganglios linfáticos para su reconocimiento por las células T.
- Protección antigénica para prolongar el tiempo de exposición y con ello regulación de la producción de linfocitos T y B y así aumentar la respuesta inmune adaptativa.
- Incremento de la reacción local en el sitio de inoculación para mayor liberación de citocinas.

- Interacción con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRS), específicamente los receptores tipo Toll (TLR) con incremento de la respuesta inmune innata ⁴.

I.C.C. RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

Se encuentra mediada por la respuesta TH2, (linfocitos T cooperadores) e induce a la liberación de citocinas, llevando al incremento total de las células inmunes, entre ellas linfocitos B y con esto la producción de anticuerpos ⁴.

I.C.D. RESPUESTA AUTOINMUNE INDUCIDA POR ADYUVANTES OLEOSOS.

Los aceites minerales son considerados como no tóxicos y su uso es amplio en la industria cosmética y medicamentosa. Recientemente se ha descrito que los aceites minerales inducen respuesta inflamatoria o inmunológica significativa después de su inyección, ingestión o inhalación ¹¹.

Las manifestaciones y hallazgos que se han descrito son: reacción local inflamatoria ¹⁸, artritis destructiva ¹¹, síndrome autoinmune similar al Lupus ¹⁰ Lipogranulomas esclerosantes ¹⁸, Lupus relacionado con auto anticuerpos (nRNP/Sm y Su/Ago2) ⁹.

Se han reportado series de casos en donde el Tetrametilpentadecano o Pristano es capaz de inducir una respuesta similar a Lupus mediado por interferón INF-1 ¹⁰.

Existen varios estudios en modelos murinos que discuten la asociación entre la exposición de sustancias oleosas y la producción de anticuerpos. Estos estudios correlacionan la inducción de auto anticuerpos por sustancias oleosas con su estructura química, demostrando que una estructura de C15-C25 resulta más antigénica que una composición más corta. En este grupo se encuentran los Pristanos (C19), Escualeno (C30), n-hexadecano (C16), componentes de aceite mineral, guayacol, germen de trigo y bases oleosas de vitaminas liposolubles ¹⁰.

Estudios recientes señalan que los aceites minerales pueden inducir ciertos anticuerpos y que la composición de estos hidrocarburos influye en los anticuerpos

encontrados. Los hidrocarburos que se han estudiado son: Pristano el cual induce IgG2a, IgG1 y Escualeno, con inducción de IgG3 e IgM, MOF-anticitoplasmáticos, MO-S, antiRNP y anti-Su/Ago2. La detección de estos anticuerpos solo se logró por Inmunofluorescencia (IFI) y se compararon con un grupo control. Cabe señalar que los modelos utilizados fueron murinos y la exposición a estos hidrocarburos fue intraperitoneal.⁹

Recientemente se ha documentado que la inyección ilegal de sustancias derivadas de petróleo (aceite mineral, germen de trigo y guayacol) para fines cosméticos se ha vinculado con enfermedades autoinmunes, y manifestaciones inespecíficas de enfermedades autoinmunes, describiendo una reacción inflamatoria crónica con formación de granulomas, reacción a cuerpo extraño cumpliendo criterios para Síndrome de ASIA.²

I.D. ANTICUERPOS ASOCIADOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

I.D.A. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAS)

Son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes antígenos nucleares (ADN de doble cadena -ADN dc, SSA/Ro, proteínas del centrómero) y citoplásmicos (aminoacil tRNA sintetasa o Jo-1, mitocondrias), promoviendo la fagocitosis de los núcleos de las células apoptóticas⁵.

La identificación de los antígenos reconocidos por los ANA fue estudiado purificando proteínas nucleares mediante técnicas de extracción con soluciones salinas; de ahí surgió el nombre de antígenos extraíbles del núcleo (**ENA**), de los cuales los más estudiados y mejor caracterizados son los SSA/SSB, RNP-U1/ Sm, Sm, Scl70 y Jo-1⁵.

La detección de ANA debe realizarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) como prueba de tamizado inicial por su alta sensibilidad. Una muestra positiva para ANA, detectados mediante IFI, debe confirmarse mediante técnicas más sensibles y específicas como Inmunoprecipitación (IP) y ELISA⁶.

Los ANA detectados por IFI deben de ser evaluados en base a su patrón y título.

I.D.B. TÉCNICA DE INMUNOFLORESCECIA INDIRECTA (IFI)

La IFI hace uso de dos anticuerpos; el anticuerpo primario es el que reconoce y se une a la molécula diana, mientras que el secundario que es el que se encuentra marcado con el fluoróforo, reconoce al primario y se une a él ^{5,6}.

El sustrato obtenido para la detección de los ANAS son las líneas celulares HEp-2 que son células epiteliales altamente antigénicas por contener dos núcleos celulares y múltiples mitocondrias, lo que facilita la identificación de patrones:

1. **Homogéneo o Difuso:** (deoxiribonucleoproteína o nucleosoma): Dirigidos a DNA - histonas ⁶⁻⁷.
2. **Periférico o Anular** Dirigidos a ADN y anticuerpos a los antígenos de la envoltura nuclear, en particular a las láminas ⁶⁻⁷.
3. **Moteado** Dirigidos a Sm, RNP, Ro / SSA, La / SSB, Scl -70, centrómero, antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA)⁶⁻⁷.
4. **Nucléolar** Dirigidos a ARN polimerasa I, proteínas nucleolares RNP complejo (fibrilarina, Mpp10 y HU3 - 55K), Th / A , B23 , PM- Scl y NOR-90⁶⁻⁷.
5. **Centromérico** Dirigidos a proteínas designadas: CENP -A, CENP -B, CENP -C, sólo están presentes en los centrómeros activos (es decir, durante la meiosis y mitosis) ⁶⁻⁷.

En la circulación pueden estar presente tres tipos de ANAS: naturales, infecciosos y autoinmunes, con prevalencia en la población general de 5%, es por ello que su positividad se considera asociada a manifestaciones de enfermedad autoinmune en títulos mayores de 1:80.

I.D.C.INMUNOPRECIPITACIÓN (IP)

Es la técnica mediante la cual un antígeno proteico es precipitado de una solución usando un anticuerpo que se une específicamente a esa proteína. Este proceso puede ser usado para aislar y concentrar una proteína particular de una muestra que contiene muchos miles de proteínas distintas ⁸.

I.D.D. Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA)

Es una técnica de inmunoensayo en cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable como cambio de color. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra⁹.

I.D.E. TIPOS DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ANA

Los Anti-ENA (Anticuerpos Anti-antígenos Nucleares Extraíbles) Son anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles que son por lo general proteínas no histonas o complejos ARN-proteínas:

1. ENA dirigidos hacia ribonucleoproteínas

- **Anticuerpos (anti-RNP) U1** se encuentran en Esclerodermia, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
- **Anticuerpos Ro/SSA y La/SSB** detectado en el suero de pacientes con síndrome de Sjögren, y Lupus Cutáneo Subagudo.
- **U3 – ribonucleoproteína (RNP U- 3) , ARN polimerasas I y III** asociados con Esclerosis Sistémica.

2. ENA dirigidos hacia otros componentes del núcleo.

- **Anticuerpos de la anti-topoisomerasa I (SCL - 70), proteínas asociadas con el centrómero (CEN -A, CEN – B)**, asociados a Esclerosis Sistémica.
- **Anticuerpos anti el antígeno Smith** Muy específicos para LES⁸.

3. Otros anticuerpos:

- **Anticuerpos anti-ADN** pueden estar dirigidos contra el ADN de una hebra (monocatenario o desnaturalizado) o contra el de doble hebra o “nativo”.
- **Anti- ADN bicatenario** – Son anticuerpos dirigidos contra el ADN de doble cadena (nativo) son muy específicos para LES y para control de Nefritis Lúpica.
- **Anticuerpos anti- Su** Los anticuerpos anti-Su fueron descritos al principio de los 80's por técnicas de inmunoprecipitación a pesar de su alta prevalencia solo pocos informes se publicaron debido a su inconsistente o pobre reactividad en otros inmunoensayos estándar es por ello que la inmunoprecipitación se convirtió en el único método para detectar de forma

fiable anticuerpos anti-Su/Ago2. Tienen asociación con LES y la especificidad con este en aproximadamente el 25% de modelos murinos con LES, comparable con anti-Sm, su principal objetivo es la proteína Argonauta 2, parecen reconocer partículas nativas y poco reactivos con antígenos desnaturalizados ¹⁰⁻¹¹. Anti-Su/Ago2 no son específicos ya que se encuentra en 10-20 % de pacientes con diversas enfermedades reumáticas, incluyendo LES, Esclerodermia, Polimiositis / Dermatomiositis y Síndrome de Sjögren, así como en individuos aparentemente sanos pero con menor prevalencia. La importancia clínica y el mecanismo de producción de anti-Su/Ago2 siguen siendo clarificados ¹⁰.

La utilidad clínica de los ANA consiste en ayudar a establecer un diagnóstico en un paciente con características clínicas que indican un trastorno del tejido conectivo autoinmune, excluir estos trastornos en los pacientes con pocos o inciertos hallazgos clínicos, subclasificar a pacientes con diagnóstico establecido y supervisar la actividad de la enfermedad.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos poco conocidos para la inducción de ASIA, y pocos estudios que describan los anticuerpos presentes en este síndrome. ¹¹.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo general de este estudio fue identificar la prevalencia y tipo de anticuerpos en pacientes con Síndrome de ASIA. Otros objetivos específicos fueron: Determinar las manifestaciones clínicas y el tiempo de aparición de estas después de la aplicación de las sustancias oleosas y un año después de la determinación de auto anticuerpos e identificar la prevalencia de anticuerpos anti-Su.

Se realizó un estudio ambispectivo de una cohorte de pacientes de medicina interna del Hospital de Especialidades CMNR del periodo 2000-2013.

FASE I: Se incluyeron a todos los pacientes que de acuerdo al expediente reunieron criterios de inclusión los cuales fueron: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de ASIA relacionado a la inyección de sustancias oleosas, pacientes con determinación de autoanticuerpos (ANA, ENA, o cualquier otro autoanticuerpo cuya medición se realizó mediante técnicas de IFI, IP y ELISA), con edad mayor a 18 años y consentimiento informado (anexo 1). Se excluyeron pacientes con prótesis mamarias y sin criterios para ASIA. Se eliminaron: Pacientes con datos incompletos de determinaciones séricas de autoanticuerpos o inexistentes y pacientes que no se localizaron para la evaluación un año después de la realización de auto-anticuerpos.

Se les aplicó el instrumento para recabar los datos demográficos, (edad y sexo), manifestaciones clínicas (fatiga, mialgias, artritis, debilidad, fiebre, xerostomía, alteraciones cognitivas, alteraciones gastrointestinales, trastornos en el sueño, miopatía, mialgias, lesiones en piel) dichas manifestaciones se operacionalizaron como positivo o negativo. Se registró el tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas así como las EAI diagnosticadas de acuerdo a criterios de ACR. En cuanto a la sustancia se registró el sitio de aplicación, el tiempo de aparición de las manifestaciones así como la evolución.

FASE II: Se recolectaron los datos de los auto anticuerpos, determinados mediante IFI, IP, ELISA, que se realizaron entre mayo y junio del 2013. Para la

determinación de estos autoanticuerpos se tomó muestra sanguínea de 10 cc (2013) y fueron procesados por las técnicas antes mencionadas. Los Anticuerpos recolectados fueron ANA, Factor Reumatoide, Anti-U1 (anti-RNP), Anti Ro 60, Anti Ro 52, CEN-A, CEN-B, Anti-Sm, Anti-Su/Ago2, Anti-DNA. Así como otras determinaciones serológicas como: PCR, VSG, Complemento C3 y C4, operacionalizándose como positivos y negativos.

FASE III Un año después de la determinación de los autos anticuerpos, se volvió a aplicar el instrumento para evaluar la evolución y aparición de nuevas manifestaciones clínicas.

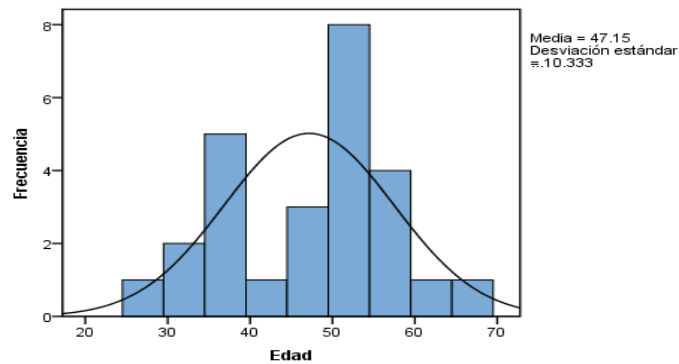
FASE IV Los datos y se vaciaron a una hoja electrónica tipo SPSS 22.0, la cual contenía todas las variables en estudio, se procesaron estadísticamente para conocer su frecuencia, con determinaciones de medida de tendencia central, y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas y porcentajes para las cualitativas nominales u ordinales.

FASE V Finalmente se emitieron resultados y conclusiones basadas en la información obtenida.

III.RESULTADOS

Se recolectaron 29 casos, 100% del género femenino con edad media 47.15 ± 10.3 (min 27-máx 66). Se puede observar el histograma en el **grafico 1**. La media del inicio de los síntomas posterior a la aplicación de la sustancia 4.8 ± 4.7 meses, con una media de evolución de la enfermedad de 34.9 ± 74.8 meses.

Figura 1. Histograma de Edad.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

La sustancia más aplicada fue el aceite mineral en el 58% de los casos, el resto de las sustancias aplicadas se pueden observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1.-Sustancias aplicadas.

Sustancia	Frecuencia	Porcentaje
Aceite mineral	17	58.6
Silicón	4	13.8
Colágeno	2	6.9
Aceite mineral/Colágeno	2	6.9
Aceite mineral/Guayacol	1	3.4
Polímero Metacrilato	1	3.4
Mercurio	1	3.4
Biopolímero	1	3.4
Total	29	100.0

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

En la **Tabla 2** se puede observar la frecuencia por sitio de aplicación, el sitio más frecuente de aplicación fueron los glúteos en el 31%(n=9), una práctica frecuente es la aplicación de sustancias en diferentes áreas de manera simultánea, lo cual ocurre en el 37.8%(n=11).

Tabla 2. Frecuencia por sitio de aplicación

Sitio de aplicación	Frecuencia	Porcentaje
Glúteos	9	31.0
Mamas	7	24.1
Mamas/ Glúteos	5	17.2
Mamas/ Glúteos/ Muslos	2	6.9
Glúteos/ Muslos	2	6.9
Desconocido	1	3.4
Muslos	1	3.4
Mamas/ Glúteos/ Piernas	1	3.4
Mamas/ Muslos	1	3.4
Total	29	100.0

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Figura 2 Sitios de aplicación frecuentes de sustancias oleosas e imágenes posteriores a retiro.



A y B. Paciente con aplicación de sustancias oleosas en glúteos, con migración del material a región lumbar y cara laterales de muslos. Se muestra hiperpigmentación y aspecto indurado en el

sitio de aplicación. **C y D** muestran resultados de posteriores al retiro de las sustancias oleosas con mejoría de los síntomas.

Los síntomas frecuentemente relacionados fueron la fatiga, seguido de lesiones en piel y artralgias, 82.8%,75.9% y 69%, respectivamente; por su contraparte la miopatía y las alteraciones respiratorias fueron infrecuentes en un 6.9%. **Tabla 3**

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad por ASIA

Sintomatología	Frecuencia	Porcentaje
Fatiga	24	82.8
Lesiones en piel	22	75.9
Artralgia	20	69
Fiebre	18	62.1
Mialgias	17	58.6
Alteraciones del sueño	16	55.2
Debilidad muscular	10	34.5
Artritis	13	44.8
Alteraciones cognitivas	10	34.5
Xerostomía	5	17.2
Alteraciones gastrointestinales	4	13.8
Alteraciones respiratorias	2	6.8
Miopatía	2	6.9

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Cuando se sometieron nuevamente a encuesta después de un año a las pacientes los síntomas más frecuentes fueron: fatiga (89.6%), seguido de artralgias (82.7%). Ver Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad por ASIA un año después.

Sintomatología	Frecuencia	Porcentaje
Fatiga	26	89.6
Lesiones en piel	22	75.9
Artralgia	24	82.7
Fiebre	19	65.5
Mialgias	17	58.6
Alteraciones del sueño	16	55.2
Debilidad muscular	10	34.5
Artritis	13	44.8
Alteraciones cognitivas	10	34.5
Xerostomía	5	17.2
Alteraciones gastrointestinales	4	13.8
Alteraciones respiratorias	2	6.8
Miopatía	2	6.9

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 5. Comparación de las manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad por ASIA un año después.

Sintomatología	Porcentaje Inicial	Porcentaje un año después	
Fatiga	82.8(24/29)	89.6 (26/29)	10.3
Lesiones en piel	75.9(22/29)	75.9 (22/29)	0
Artralgia	69 (20/29)	82.7 (24/29)	6.9
Fiebre	62.1(18/29)	65.5 (19/29)	0
Mialgias	58.6 (17/29)	58.6 (17/29)	3.4
Alteraciones del sueño	55.2 (16/29)	55.2 (16/29)	0
Debilidad muscular	34.5 (10/29)	34.5 (10/29)	0
Artritis	44.8 (13/29)	44.8 (13/29)	0
Alteraciones cognitivas	34.5 (10/29)	34.5 (10/29)	0
Xerostomía	17.2 (5/29)	17.2 (5/29)	0
Alteraciones gastrointestinales	13.8(4/29)	13.8 (4/29)	0
Alteraciones respiratorias	6.8 (2/29)	6.8 (2/29)	0
Miopatía	6.9 (2/29)	6.9 (2/29)	0

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Las enfermedades que se desarrollaron fueron muy variadas, se puede observar la frecuencia de las mismas en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Frecuencia de Enfermedad autoinmune bien definida y enfermedad reumática no específica.

Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
Anemia hemolítica	1	3.4
Enfermedad de Still/ Lupus-Like	1	3.4
Hipotiroidismo	1	3.4
FM-FC-Angiomatosis	1	3.4
LES*	4	13.7
LES	2	6.9
LES-Vasculitis SNC	1	3.4
LES-DM	1	3.4
Escleroderma	2	6.9
NSMRD**	16	55.1
NSMRD	15	51.7
NSMRD/Paniculitis	1	3.4
Tiroiditis	1	3.4
Síndrome del túnel del carpo	1	3.4
Total	29	100

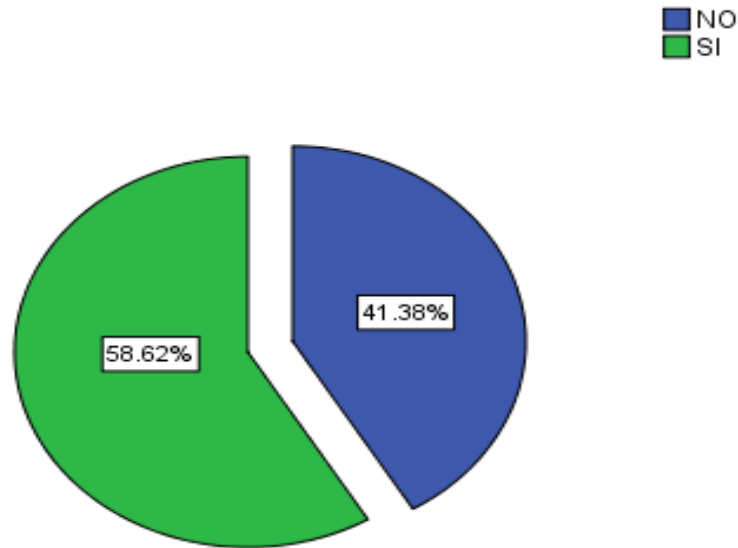
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

*Lupus eritematoso sistémico

**Manifestaciones inespecíficas de enfermedad reumática por sus siglas en inglés *Non specific manifestatios of Rheumatic Disease*

De los 29 casos, el 41.4%(n=12) no obtuvo mejoría al retirar la exposición a la sustancia. Obsérvese el grafico 2.

Figura 3. Distribución por mejoría de la sintomatología al retiro de la sustancia



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

En la evaluación de los casos, se realizaron múltiples estudios serológicos, los cuáles fueron solicitados dentro del contexto clínica del caso, las anormalidades en las pruebas de laboratorio más frecuentes fueron anticuerpos antinucleares positivos en rangos de 1:80 a 1:320. El factor reumatoide se encontró positivo en el 17%. La relación de estudios se pueden observar en la tabla 5.

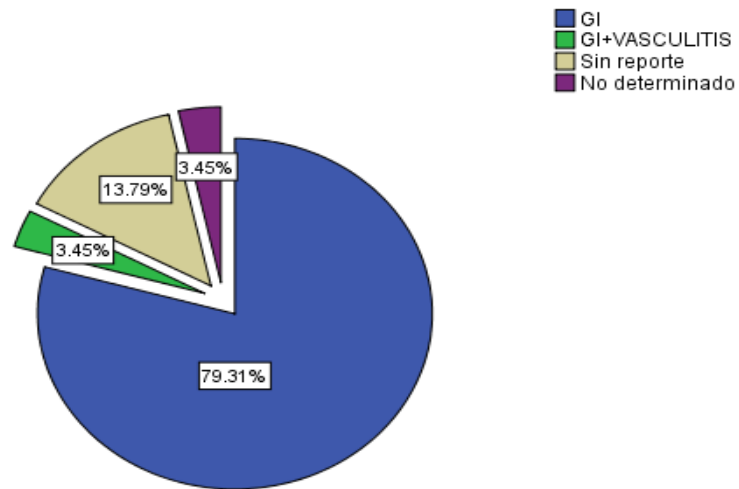
Tabla 7. Resultados de serología

Prueba	Frecuencia	Porcentaje
Ac Antinucleares	14	48.3
Velocidad de sedimentación globular ≥ 20	5	17
FR	4	13.8
PCR	3	10.2
Ac anti-centrómero	2	6.8
Niveles bajos de C3	2	6.8
Niveles bajos de C4	2	6.4
Ac anti 47eritrocito	1	3.4
Ac globulina específica IgG (Coombs directo)	1	3.4
Ac anti-tiroglobulina	1	3.4
CA142	1	3.4
Ac anti-Sm	1	3.4
Anti-RNP	1	3.4

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

El resultado de la biopsia fue positiva en 81.6%(n: 24), el resultado que predominó fue la inflamación granulomatosa, en un caso 3.4% se presentó inflamación granulomatosa con vasculitis. Se puede observar en el **grafico 4** los resultados completos. Los hallazgos predominantes fueron inflamación de tipo granulomatoso con formación a cuerpos extraño.

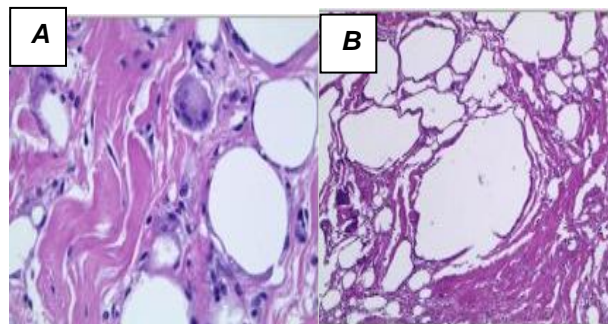
Figura 4.0 Resultados de Biopsias



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

GI: Inflamación granulomatosa

Figura 5.0 Resultado de Biopsias realizadas a pacientes.



Biopsia de piel: **A.-** Reacción granulomatosa. **B.-** Células gigantes con reacción a cuerpo extraño, infiltrado linfocitario y fibrosis.

Al realizarse IFI de los anticuerpos antinucleares se observó con bastante frecuencia del patrón nucleolar, seguido del moteado fino en múltiples presentaciones, en la **Tabla 8** se pueden observar los patrones que se obtuvieron.

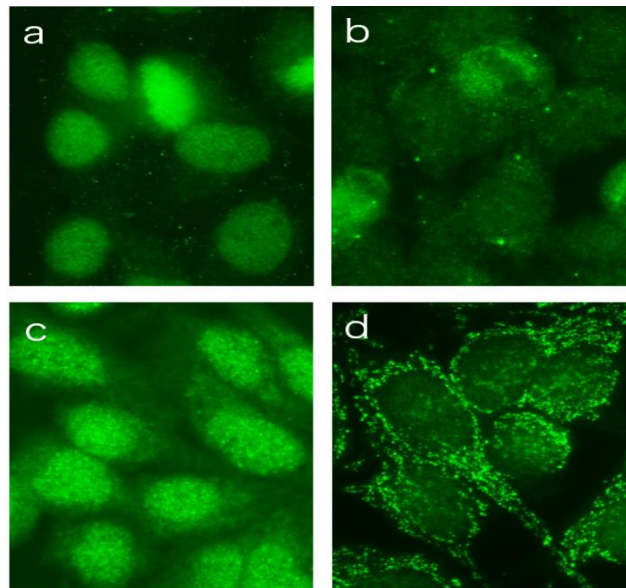
Tabla 8. Resultados de IFI de ANA. N= 29

	ANA (+) 19/29 (65%)	ANA (-) 10/29 (34.5%) -
Mitocondrial	3 (10.3%)	0
Centrómerico	2 (6.9%)	0
Cuerpos de GW (puntilleo citoplasmático)	2 (6.9%)	0
Moteado nuclear	2 (6.9%)	0
Nucleolar	2 (6.9%)	0
DFS70*	1 (3.4%)	0
Puntilleo citoplasmático múltiple, moteado nuclear	1 (3.4%)	0
Moteado nuclear fino	1 (3.4%)	0
Moteado nuclear fino + nucleolar	1 (3.4%)	0
Nuclear homogéneo + nucleolar	1 (3.4%)	0
Moteado nuclear +Cuerpos de Cajal	1 (3.4%)	0
Nucleolar + cuerpos nucleares grandes	1 (3.4%)	0
Nucleolar+ nuclear	1 (3.4%)	0
Total	29	0

* De los de los 29 estudiados por IFI 19 tuvieron positividad, sin embargo un paciente tuvo más de un patrón de auto-anticuerpos.

FUENTE: Hoja de recolección de datos .*Dense Fine Speckled* (moteado denso fino)

Figura 6.0 ANA teñidos por IFI.



a.- Tinción DFS70, **b.-**Cuerpos GW (anti-do / suero Ago2 positivo), **c.-**Moteado (suero positivo + Ro60-U1RNP anti nuclear, **d.-** anti-mitocondrial.

El resultado de por IP fue positivo en 6 casos, con predominancia del Ro60, se puede observar en la **tabla 9** los resultados.

Tabla 9. Resultados de Inmunoprecipitación

	Frecuencia	Porcentaje
Su	2	6.9
Ro60	1	3.4
Ro60 débil	1	3.4
U1RNP	1	3.4
U1RNP+ Ro60	1	3.4
Sin positividad	23	79.3
Total	29	100

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Se realizó ELISA donde se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 10. Resultados de ELISA de autoanticuerpos.

	Frecuencia	Porcentaje
Sin positividad	23	79.3
Anti-Ro52 (+)	3	10.3
CENP-B (+)	1	3.4
CENP-B (+), beta2 GPI (+)	1	3.4
U1RNP-70kD (+)	1	3.4
Total	29	100.0

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Figura 7.0 ELISA de autoanticuerpos.

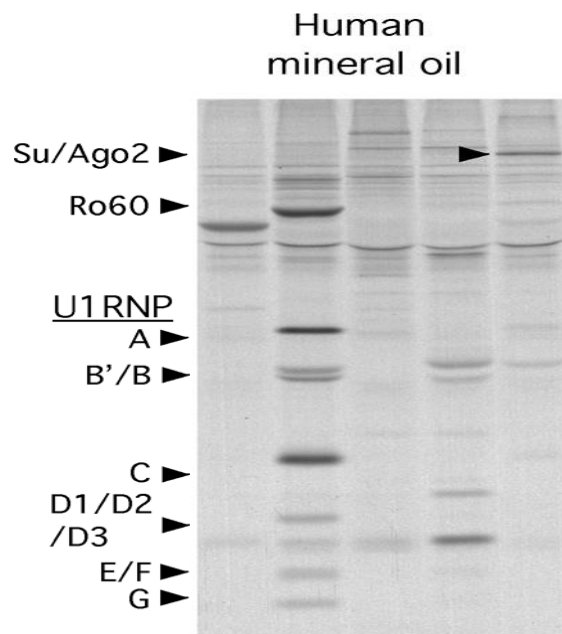


Figura 7.0. Los autoanticuerpos en el suero de humanos con inyección de aceite mineral por radioinmunoprecipitación.

IV. DISCUSION

El presente estudio evaluó la prevalencia de la manifestaciones clínicas y los autoanticuerpos en 29 pacientes que se aplicaron sustancias oleosas con fines cosméticos en el Centro Médico Nacional La Raza recopilados en el 2013. La sustancia aplicada con mayor frecuencia fue aceite mineral en más del 70% ya sea solo o en combinación con otras sustancias no autorizadas para su uso en el cuerpo humano. Una gran parte de los pacientes desarrollo manifestaciones de enfermedad autoinmune, en la mayor parte de los casos se determinó manifestaciones no específicas de enfermedad reumatológica, (55.1%), y las que cumplieron criterios para alguna enfermedad autoinmunes fueron 45% de ellas la más frecuente fue LES (13.7%), anemia hemolítica, tiroiditis, escleroderma, dato que difiere con otras evaluaciones, en pacientes con ASIA donde se ha observado una presentación más frecuente de LES. Los datos anteriores son similares a los observados previamente (21)

Es importante la sospecha clínica; los datos que sugieren el diagnóstico de ASIA son: la exposición a la sustancia, inicio posterior de síntomas tales como mialgias, artralgias, artritis, fatiga crónica, manifestaciones neurológicas, alteraciones del sueño, alteraciones mentales, variables estudiadas, todas estas manifestaciones se presentaron con mayor prevalencia en comparación a evaluaciones realizadas con exposición a la vacuna para hepatitis B ⁽¹⁹⁾. Y tomando en consideración los resultados un dato importante es la fatiga crónica la cual puede pasar desapercibida para el clínico.

En cuanto a la evolución de las manifestaciones clínicas del síndrome que se recabaron en un año después algunos síntomas mejoraron debido al tratamiento específico con esteroide e inmunosupresores. Sin embargo, en un porcentaje los síntomas de fatiga y poli artralgias persistieron y en algunas con mayor intensidad.

Las características histológicas más comunes (80%) fueron inflamación granulomatosa. En un caso además de la inflamación granulomatosa se observó vasculitis. Lo cual es compatible con otros reportes realizados en evaluaciones de ASIA. ⁽¹⁾

Un dato importante es que si bien más del 50% de los casos la sintomatología remite al retirar el material aplicado, en el 41.3% no es así. Se ha informado que posterior al retiro de sustancia inyectadas pueden mejorar las manifestaciones locales como úlceras ⁽¹⁸⁾. Por otra parte, posterior al retiro de prótesis mamarias de silicón mejora las manifestaciones clínicas, no obstante en el caso de sustancias oleosas inyectadas éstas se diseminan en los tejidos y es imposible eliminarlos por lo que la activación del sistema inmune es constante ⁽²⁰⁾.

Una parte importante de este estudio fue la descripción de la prevalencia anticuerpos asociados a este síndrome, encontrando que los anticuerpos más prevalentes fueron anticuerpos antinucleares ANA (69%), para esta corte más alto que el que se presenta en población general (5%) las diluciones fueron cifras entre 1:80 a 1:320. Los negativos por IF, fueron 34.5%, pese a la negatividad de ANA podemos encontrar serologías indicativas de actividad inmunológica, como reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) proteína C reactiva (PCR), niveles de complemento bajo, lo que nos sugiere datos de activación inmunológica tras la aplicación de sustancias oleosas. Los principales patrones de los ANA fueron: nucleolar, centrómero, y citoplasmático (6.9%), respectivamente. Los mitocondriales se encontraron en 10% todo esto bajo técnicas de inmunofluorescencia. Cuando se sometieron a inmunoprecipitación el porcentaje de positividad de auto-anticuerpos fue 23.7% con el siguiente determinación: Anti-Su 2/6 (33%), Anti-Ro 60 3/6 (50%) y Anti-U1RNP 1/6 (16.65) y negativos (79.3%) para esta técnica. En relación a los anticuerpos anti Su/Ago2 (6.9%) fueron los segundos en prevalencia, estos anticuerpos están dirigidos en contra de la proteína Argonauta 2 epitome nativo que se une a ARNt y que participa en el silenciamiento postranscripcional de genes así como el corte y pegado del ARNm, su determinación solo se puede

lograr por esta técnica y se había reportado únicamente en modelos murinos⁽²²⁾. Estos anticuerpos anti Su también se han asociado con LES con especificidad de 25%. Los Anti-Su/Ago2 no son específicos ya que se encuentra en 10-20 % de pacientes con diversas enfermedades reumáticas, incluyendo LES, Esclerodermia, Polimiositis / Dermatomiositis y Síndrome de Sjögren, un poco más alto que en nuestra corte, así como en individuos aparentemente sanos pero con menor prevalencia. En la corte seleccionada dos pacientes presentaron positividad a anti-Su/Ago2 una de ellas con manifestaciones inespecíficas de enfermedad autoinmune. Sin embargo, por seguimiento de esta paciente previamente ya se había determinado positividad para ANA, anti-RNP y anti Sm Lo anterior se puede adjudicar a la administración de esteroides y al retiro la sustancia inyectada. La segunda con diagnóstico establecido de lupus con manifestaciones hematológicas (anemia hemolítica), neuropsiquiátricas y muco-articulares, determinaciones previas de otros auto-anticuerpos: Anti DNA, Anti-mitocondriales y ANCA. Cuando se sometió a prueba de ELISA la positividad fue 6/29 (23.7%) los anticuerpos más prevalentes fueron anti-Ro 52 3/6(50%) y 10.3% del global de pacientes. Anti CEMP 2/6 (33%) y U1-RNP (16.6%) Anti Ro 52 es un antígeno localizado en el citoplasma que funciona como ubiquitina y es inducible por interferón potenciando la función de IgG en la unión a su Fc o acelerando su degradación en los proteosomas así como regulador de la inflamación al disminuir Kappa-B. Su ausencia se ha asociado a hipergamaglobulinemia y enfermedad renal. Se han encontrado en pacientes con una gama de trastornos autoinmunes como: LES, (32%) en especial asociado afección cutánea, el síndrome de Sjögren (59%), miopatías inflamatorias idiopáticas (19%), la esclerosis sistémica (21%), y la artritis reumatoide (15%).⁽²³⁾ En nuestro estudio se encontraron en 3 pacientes con positividad a anticuerpos mediante ELISA. Una de estos pacientes no se le determinaron ANA por técnica de IFI, aunque tenían manifestaciones no específicas del enfermedad autoinmune, de allí la importancia de determinar los auto-anticuerpos con otras técnicas.

Las descripciones previas de la inducción de anticuerpos asociados a aceite mineral son en modelos murinos, y esta corte constituye la primera en donde se

describen estos anticuerpos mediante diferentes técnicas en ASIA, en especial los anti SU. Su determinación confiere importancia debido a que estos anticuerpos forman parte de los criterios diagnósticos de muchas enfermedades reumatológicas (Esclerosis sistémica, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Lupus, Hepatitis Autoinmune, Síndrome de Sjögren) y no se deslinda su utilidad en la identificación de pacientes con enfermedades autoinmunes.

La inyección de sustancias oleosas que indujo la enfermedad por adyuvantes en humanos representa un modelo de síndrome de ASIA, donde estas sustancias actúan como adyuvantes, aunado a síndrome Post vacunación, Siliconosis, Mioscitis Macrofagica y Síndrome de la Guerra del Golfo.

V. CONCLUSIONES

1. El tiempo medio para el inicio de los síntomas posterior a la aplicación de adyuvantes con finalidad cosmética es de 4.8 meses.
2. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente presentes en ASIA son: fatiga (82.8%), lesiones dermatológicas (75.9%), y artralgias (69%).
3. La inflamación granulomatosa es encontrada frecuentemente en pacientes con ASIA.
4. Los anticuerpos antinucleares determinados por IFI fue en el 63% de los casos, predominando el patrón moteado fino.
5. La frecuencia de ENAs mediante inmuno precipitación fue de 23%.
6. Los anticuerpos Su se observan en el 6.9% y los Ro60 en 10.2%.
7. La frecuencia de ANA mediante ELISA fue 23%
8. La remisión de los síntomas posterior al retiro de la sustancia aplicada es de 48.7%
9. Las manifestaciones clínicas no sufrieron modificación exceptuando por fatiga crónica y artralgias.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' autoimmune/auto inflammatory syndrome induced by adjuvant. *J Autoimmun* 2011;36:4e8.
2. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:361-73.
3. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013 56:293-8.
4. Cojocaru M, Chicoş B. ASIA or Shoenfeld's syndrome--an autoimmune syndrome induced by adjuvants. *Rom J Intern Med*. 2013 51:131-4.
5. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:1.
6. Cook L. New methods for detection of anti-nuclear antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88:211.
7. Cabiedes, Nuñez Alvarez "Anticuerpos antinucleares" *Reum Clin* 2010;6:224–230
8. Bonroy C, Smith V, Van Steendam K, Van Praet J, Deforce D, Devreese K, De Keyser F. Fluoroenzymeimmunoassay to detect systemic sclerosis-associated antibodies: diagnostic performance and correlation with conventional techniques. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 30:748-55.
9. Wallace DJ. New methods for antinuclear antibody testing: does it cut costs and corners without jeopardizing clinical reliability? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:410.
10. Satoh M, Chang JY, Ceribelli A, Vazquez del Mercado M, Chang EK, Autoantibodies to Argonauta 2 (Su antigen), *Adv Exp Med Biol* 2013; 768:45-59.

11. Yoshiki Kuroda, Jun Akaogi, Dina C. Nacionales, Scott C. Wasdo, Nancy J. Szabo, Westley H. Reeves, and Minoru Satoh Distinctive Patterns of Autoimmune Response Induced by Different Types of Mineral Oil, *Toxicol sciences* 2004; 78, 222–228.
12. Ceribelli A, Tincani A, Cavazzana I, Franceschini F, Cattaneo R, Pauley BA, Chan JY, Chan EK, Satoh M (2011) Anti-argonaute2 (Ago2/Su) and -Ro antibodies identified by immunoprecipitation in primary anti-phospholipid syndrome (PAPS). *Autoimmunity* 44:90–97
13. Chan JYF, Yoshida H, Mizutani A, Yamasaki Y, Sobel ES, Chan EKL, Reeves WH, Satoh M (2009) Autoantibodies to RNA helicase A as a new serologic marker of early SLE. In: Conrad K, Chan EKL, Fritzler MJ, Sack U, Shoenfeld Y, Wiik A (eds). *From etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: relevance of autoantibodies. Autoantigens, autoantibodies and autoimmunity. Proceedings 9th Dresden Symposium on Autoantibodies.* Pabst Science Publishers, Lengerich, pp 61–70.
14. Cruz-Domínguez MP, Vera-Lastra O, Deras-Quiñones A, Jandete-Rivera F, Grajeda-Lopez P et al. Mercury Tissue Deposits: A New Adjuvant in Autoimmune/Inflammatory Syndrome 2013; 15: 716-19
15. Pineda J, Díaz JC Agualimpia A, Garcia JF. Autoimmunity/inflammatory Síndrome induced by adjuvants causin myositis and pulmonary fibrosis IMAJ 2013; 15: 720-1.
16. Simpson, A. T., Stear, M., Groves, J. A., Piney, M., Bradley, S. D., Stagg, S., and Crook, B. (2003). Occupational exposure to metalworking fluid mist and sump fluid contaminants. *Ann. Occup. Hyg.* **47**, 17–30.
17. Nash, J. F., Gettings, S. D., Diembeck, W., Chudowski, M., and Kraus, A. L. (1996). A toxicological review of topical exposure to white mineral oils. *Food Chem. Toxicol.* 34, 213–225.
18. Torres GB y cols.: *Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos* *Cir Plast* 2010;20(3):124-132.

19. G. Flores Padilla et al Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvante que debuta con manifestaciones pulmonares y articulares Reumatol Clin. 2014;10(6):406–408
20. 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 Feb;21(2):140-5.
21. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, Lievana-Torres C, Jara LJ. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's Syndrome). Lupus. 2012 Feb;21 (2):128-35.
22. Meister G. Argonaute proteins: functional insight and emerging roles. Nat Rev Genet. 2013 Jul;14(7):447-59.
23. Yang Z, Liang Y, Zhong R Is identification of anti-SSA and/or -SSB antibodies necessary in serum samples referred for antinuclear antibodies testing? J Clin Lab Anal. 2012 Nov;26(6):447-51

VII. ANEXOS

VII- .A. Anexo 1. Hoja de Consentimiento Informado

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

México D.F. a ____ del mes de ____ del 20__.

Por medio de la presente se me invita y acepto participar en el proyecto de investigación titulado: “Síndrome Autoinmune Inflamatorio Inducido por Adyuvantes asociado a la aplicación de sustancias oleosas con fines cosméticos manifestaciones clínicas y producción de anticuerpos.”, previa autorización del H. Comité Local de Investigación y Ética bajo registro número _____ que tiene como objetivo determinar la presencia de autoanticuepros (proteínas producidas por las sustancias oleosas inyectadas) las cuales ya fueron determinados entre mayo y junio de 2013 y se encuentran en expediente clínico. Posteriormente a un año de la de la determinación de los autoainticuerpos (proteínas producidas por las sustancias oleosas inyectadas) se aplicara un cuestionario para determinar las manifestaciones (mialgias, debilidad, fatiga, alteraciones cognitivas, alteraciones respiratorias, alteraciones gastrointestinales, artritis, artralgias) cuyos investigadores son el Dra Claudia Veronica Martinez Macias, Dra Olga Lidia Vera Se me ha explicado que mi participación consistirá en aportar la información completa de la historia clínica, exploración física, no existen riesgos porque no se realizara ninguna maniobra pero si beneficios en cuanto a la detección de nuevos síntomas o enfermedades del tejido conjuntivo que ameriten tratamiento por el experto. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que plantee acerca del estudio, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto y personal que en él labora. El investigador me ha dado la seguridad de que todos los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial.

Nombre y firma paciente

Teléfono: _____

Nombre y firma del testigo

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Investigador principal

Dra. Claudia Verónica Martínez Macías.

Investigador asociado

Matrícula 98161214

Teléfonos y dirección: tel. 57245900 ext 24085, Seris y Zaachila sin número, Col. La Raza, C.P. 02990,

Atzacapozalco, México Distrito Federal

VII.B. Anexo 2. Hoja de Recolección de datos

FORMA DE REGISTRO DE ASIA

Fecha de llenado ___/___/___

Nombre del capturista: _____

Especialidad: _____

Información del paciente:

Código asignado al paciente: _____

Edad: _____ años

Genero:

Masculino ()

Femenino ()

Datos del diagnóstico:

___/___/___

Tiempo de la enfermedad. (numero): _____ semanas () Mes() año ()

¿Ha tenido fiebre?

Si ()

No ()

Malestar general

Si ()

No ()

Mialgias

Si ()

No ()

Miositis

Si ()

No () Máximo CPK titulo _____ U/L

Artralgia

Si ()

No ()

Artritis

Si ()

No ()

Fatiga Crónica

Si ()

No ()

Dolor crónico

Si ()

No ()

Xerostomía

Si ()

No ()

Alteraciones respiratorias

Si ()

No ()

Alteraciones gastrointestinales

Si ()

No ()

Lesiones en piel

Si ()

No ()

Trastornos en el sueño

Si ()

No ()

Alteraciones cognitivas

Si ()

No ()

Alteraciones en la memoria

Si ()

No ()

Manifestaciones neurológicas

Si ()

No ()

Manifestación neurológica específica: _____

Otras manifestaciones clínicas:

Otros diagnósticos: _____

Historia de exposición a materiales:

¿El paciente estuvo expuesto a algún material? Si ()

No ()

Material al que fue expuesto: _____

Fecha del implante ___/___/___

Fue retirado Si () No ()

Fecha: ___/___/___ Mejoría clínica: Si () No ()

Historia clínica previa:

¿El paciente tiene otra enfermedad autoinmune?

Si ()

No ()

Favor de especificar _____

¿El paciente tiene historia familiar de enfermedades autoinmunes?

Si ()

No ()

Favor de especificar _____

¿Cuenta con pruebas serológicas el paciente? :

ANA () Positivo () Negativo ()

dsDNA ()

Positivo () Negativo ()

RF () Positivo () Negativo ()

RNP ()

Positivo () Negativo ()

Scl70 () Positivo () Negativo ()

Sm ()

Positivo () Negativo ()

SS-A/Ro () Positivo () Negativo ()

SS-B/La ()

Positivo () Negativo ()

Anti-Su/Argo2 () Positivo () Negativo ()

Centromero ()

Positivo () Negativo ()

Otros: _____

Positive () Negativo ()

¿Cuenta con biopsia positiva para ASIA? Si ()

No ()

Órgano biopsiado _____

Fecha: ___/___/___

Resultado de la biopsia:

Si () No ()

Inflamación crónica

Si () No ()

Trombosis

Yes () No ()

Granulomas

Yes (x) No ()