



Localizador: 18046

Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) en pacientes dermatológicas a los cinco años posteriores a la colocación de material de relleno con fines cosméticos

Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in dermatological patients, five years after filler injections for cosmetic purposes

María Gabriela González-Rendón,* Agatha Larrazábal,* Ámbar Suárez,* Carlos Gutiérrez,* William Ortiz-Cáceres,* Jacobus H de Waard,* Ricardo Pérez-Alfonzo*

Palabras clave:
Material de relleno, cosméticos, ASIA.

Keywords:
Filler material, cosmetic purposes, ASIA.

* Servicio de Dermatología.
Instituto de Biomedicina «Dr. Jacinto Convit». Universidad Central de Venezuela y Hospital Vargas. Caracas.

Conflict of interests:
Ninguno.

Received:
29/June/2018.
Accepted:
04/July/2018.



RESUMEN

Introducción: El material de relleno ideal usado con fines cosméticos debe ser seguro, biocompatible, no inmunogénico, con efecto sostenido y que no migre a otros tejidos; pero éste aún no existe. **Objetivos:** Describir las condiciones clínicas y paraclinicas de un grupo de pacientes evaluadas entre 2010-2011 con complicaciones asociadas con la colocación de material de relleno como procedimiento estético y reevaluadas entre 2016-2017 y determinar la prevalencia de síntomas compatibles con el síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA). **Material y métodos:** Se realiza un estudio descriptivo, longitudinal, de corte transversal con una evaluación clínica y encuesta a 82 pacientes. **Resultados:** 37.3% presentaron reactivación de los signos locales y 29% manifestaciones sistémicas «típicas» de ASIA teniendo el 18% (15/24) de ellas dos o más de los siguientes síntomas: mialgias, miositis o debilidad muscular (19/24), artralgias y/o artritis (10/24), fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño (10/24) y deterioro cognitivo o pérdida de memoria (3/24). **Conclusiones:** En el grupo de pacientes analizadas cinco años después de inyectar el material de relleno, los signos cutáneos fueron frecuentes en aproximadamente 1/3 de nuestras pacientes. Una tercera parte de éstas también reportan manifestaciones sistémicas de enfermedad autoinmune inespecífica, alertándonos acerca de la presencia de ASIA en pacientes con rellenos cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: The ideal filling material used for cosmetic purposes must be safe, biocompatible, non-immunogenic, long-lasting and non-migrating to other tissues. However, this material does not exist yet. **Objectives:** To characterize the clinical and paraclinical conditions of a group of patients who presented between 2010 and 2011 with complications associated with the application of filling material in an aesthetic procedure. The patients were reevaluated five years later, between 2016 and 2017, to determine prevalence of symptoms compatible with the «autoimmune syndrome induced by adjuvants» (ASIA). **Material and methods:** A descriptive, longitudinal, cross-sectional study was conducted with 82 patients who were evaluated with a medical exam and a survey. **Results:** 37.3% had reactivation of local symptoms, in general cutaneous reactions and 29% reported «typical» systemic manifestations of ASIA with 18% (15/24) of them with two or more of the following symptoms: myalgias, myositis or muscle weakness (19/24), arthralgia and/or arthritis (10/24), chronic fatigue, unrefreshing sleep or sleep disorders (10/24) and cognitive impairment or memory loss (3/24). **Conclusions:** In our group of patients, cutaneous signs were a frequent finding five years after injecting biofillers. In addition, systemic manifestations of a non-specific autoimmune disease was a frequent finding in about 30 % of the patients, alerting us about the possibility of ASIA in patients with cosmetic fillers.

www.medigraphic.org.mx

INTRODUCCIÓN

Los materiales de relleno con fines cosméticos para buscar una mejoría en el aspecto estético se usan cada vez más por ser efectivos, relativamente económicos, rápidos y seguros.¹

El ácido hialurónico y en segundo lugar la grasa autóloga son los materiales de relleno preferidos por médicos especialistas por sus escasos efectos adversos.²⁻⁴ Sin embargo, el más utilizado por personal no médico es el biopolímero.⁵ Los biopolímeros son sustancias inertes de origen

sintético, por lo general derivados de la silicona.⁶ Al ser infiltrados en el tejido pueden desencadenar una reacción inflamatoria local directa o tardía, a veces años después. Además, existe la posibilidad de que estas sustancias migren a distancia del sitio de aplicación causando molestia, dolor y deformación física.² Clínicamente estas reacciones se definen como «granulomas de cuerpo extraño», los cuales se manifiestan como pápulas eritematosas o purpúricas, o bien como nódulos o placas. Su formación se atribuye a una respuesta natural del hospedador ante sustancias exógenas demasiado grandes para ser ingeridas por macrófagos,^{7,8} produciendo así fibrosis.⁶ Éstas pueden surgir de tres semanas a 20 años después de la inyección, afectando adversamente la calidad de vida de la paciente.⁹

En 2011 Shoenfeld y Agmon-Levy introdujeron un nuevo término, el «síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes» (ASIA por sus siglas en inglés) para describir un conjunto de condiciones como consecuencia de respuestas inmunológicas producidas por sustancias exógenas o adyuvantes.¹⁰⁻¹² El adyuvante se define como cualquier sustancia que actúa para acelerar, prolongar o aumentar la respuesta inmunológica antígeno-específica, sin tener ningún efecto específico en sí mismo. Sin embargo, los adyuvantes también pueden desencadenar reacciones autoinmunes no deseadas, entre ellos se han reconocido los siguientes materiales como sales de aluminio (usado en vacunas), siliconas (usado como material de relleno o en implantes mamarios).¹² El diagnóstico de ASIA se basa en la colocación de un material exógeno (adyuvante) y en uno o más criterios clínicos mayores como mialgia, miositis o debilidad muscular, artralgia y/o artritis, fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño, manifestaciones neurológicas (asociadas con desmielinización), deterioro cognitivo o pérdida de memoria, pirexia, y boca seca; la eliminación del agente estimulante induce la mejoría y la biopsia típica de órganos afectados. Además, deben considerarse criterios clínicos menores como la aparición de autoanticuerpos (véase también Material y Métodos), HLA específico y progresión a una enfermedad autoinmune.¹³

En Venezuela, desde el año 2012 está expresamente prohibido el uso de sustancias de rellenos en tratamientos con fines estéticos como biopolímeros, ácido hialurónico, entre otros, exponiéndose según la legislación actual ante acciones legales a quienes lo practican.¹⁴ En la última década se ha evidenciado un aumento considerable de las consultas por complicaciones posteriores a la aplicación de material de relleno.¹⁵ Al convertirse en un problema de salud cada vez más frecuente en nuestro país y con la intención de complementar la información aportada en los últimos trabajos comparativos con la población venezolana,^{6,16} surgió

el interés de realizar esta investigación en 82 pacientes que acudieron al Instituto de Biomedicina, con efectos adversos asociados con la colocación de material de relleno cinco años después, y de describir los síntomas determinando de este modo su incidencia. Se buscó también detallar el tratamiento indicado actualmente, comprobando su efectividad y se determinó la prevalencia de signos y síntomas compatibles con el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) o de enfermedad autoinmune definida en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y muestra: de 2016 a 2017 se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, de corte transversal con revisión de las historias clínicas de 182 pacientes, que de 2010 a 2011 fueron evaluadas en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina, por antecedente de realización de procedimientos estéticos con materiales de relleno y con efectos adversos directamente relacionados. Se contactaron 82 pacientes del sexo femenino, mayores de 18 años, con signos de granuloma por cuerpo extraño posterior a la colocación de material de relleno para reevaluación clínica y paraclínica. Se excluyeron pacientes con una historia de inmunodeficiencia primaria o adquirida previa y del género masculino.

Procedimientos: el estudio fue autorizado por el Comité de Bioética del Instituto de Biomedicina, con previo llenado y firmado del consentimiento informado por cada paciente. Se realizó una encuesta detallada llenada por médicos a través de un instrumento de recolección de datos con las siguientes variables consideradas síntomas clínicos mayores compatibles con el diagnóstico de ASIA: 1) síntomas nuevos como mialgia/ miositis o debilidad muscular; artralgias/artritis; 2) fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño; 3) deterioro cognitivo o pérdida de memoria. Además, se determinó la aparición de enfermedades infecciosas o autoinmunes en los últimos cinco años y el tratamiento recibido en la actualidad. Los biomarcadores inmunológicos (anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, anticuerpos antinucleares, complemento sérico, factor reumatoideo y anticuerpos antiADN) fueron considerados como criterios menores para el diagnóstico de ASIA.

Análisis estadístico: se emplearon los programas computarizados Google Forms® y Excel® para el almacenamiento de los datos, así como la realización de gráficos.

RESULTADOS

Se presentaron 82 pacientes para una evaluación cinco años después de visitar nuestra institución con efectos

adversos directamente relacionados con la colocación de material de relleno. La edad promedio de las pacientes fue 43.5 años. La mayoría de éstas (94%) desconocían el producto que les fue inyectado o lo llamaron genéricamente «biopolímeros». Dos pacientes refirieron que el producto administrado fue grasa autóloga y una paciente refirió ácido hialurónico. El 70% de los procedimientos fueron realizados por un esteticista/cosmetólogo, 15% por un cirujano plástico y 7.5% por un sujeto con profesión desconocida. Las regiones anatómicas inyectadas fueron por orden de frecuencia: glúteos (83%), seguidos de región nasogeniana, labios, gláster y manos. El volumen inyectado en glúteos fue entre 500 mL y 2 litros. Llama la atención que un 20% de la población estudiada desconoce el volumen administrado de material de relleno. El tiempo transcurrido entre la colocación del material de relleno y el inicio de los síntomas de reacciones adversas fue de más de un año en el 61.7%; presentando principalmente signos locales de flogosis, granuloma a cuerpo extraño y migración.

El tratamiento recibido en 82.9% de la población estudiada luego de manifestar las reacciones adversas iniciales (2010-2011) fue con esteroides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antibióticos.

En el momento de la evaluación, cinco años después, el 25.9% de las pacientes encuestadas estaban recibiendo tratamiento por reactivación de los síntomas, de las cuales la mayoría tuvo indicación de AINES como monoterapia o combinado con esteroides sistémicos, seguida de hidroxicloroquina, colchicina y metotrexate. El 66.3% de las pacientes reportaron la presencia de síntomas dermatológicos en el periodo de cinco años después de la colocación del material de relleno, representado por persistencia o reactivación de los signos locales como flogosis, granuloma a cuerpo extraño, migración y cerulodermia (*Figura 1*).

El 29% de las pacientes (24/82) describieron la aparición de manifestaciones clínicas «típicas» de ASIA, teniendo el 18% (15/24) de ellas dos o más de los siguientes síntomas: mialgias, miositis o debilidad muscular (19/24), artralgias y/o artritis (10/24), fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño (10/24) y deterioro cognitivo o pérdida de memoria (3/24). Otros síntomas registrados en este grupo fueron: neuropatía periférica (6/24), fotofobia (7/24), fotosensibilidad cutánea (7/24) y manifestaciones cutáneas (5/24) como fenómeno de Raynaud (1), livedo reticularis (2), pérdida de cabello (4) (*Figura 1*). Cinco pacientes (13.8%), fueron diagnosticadas con alguna

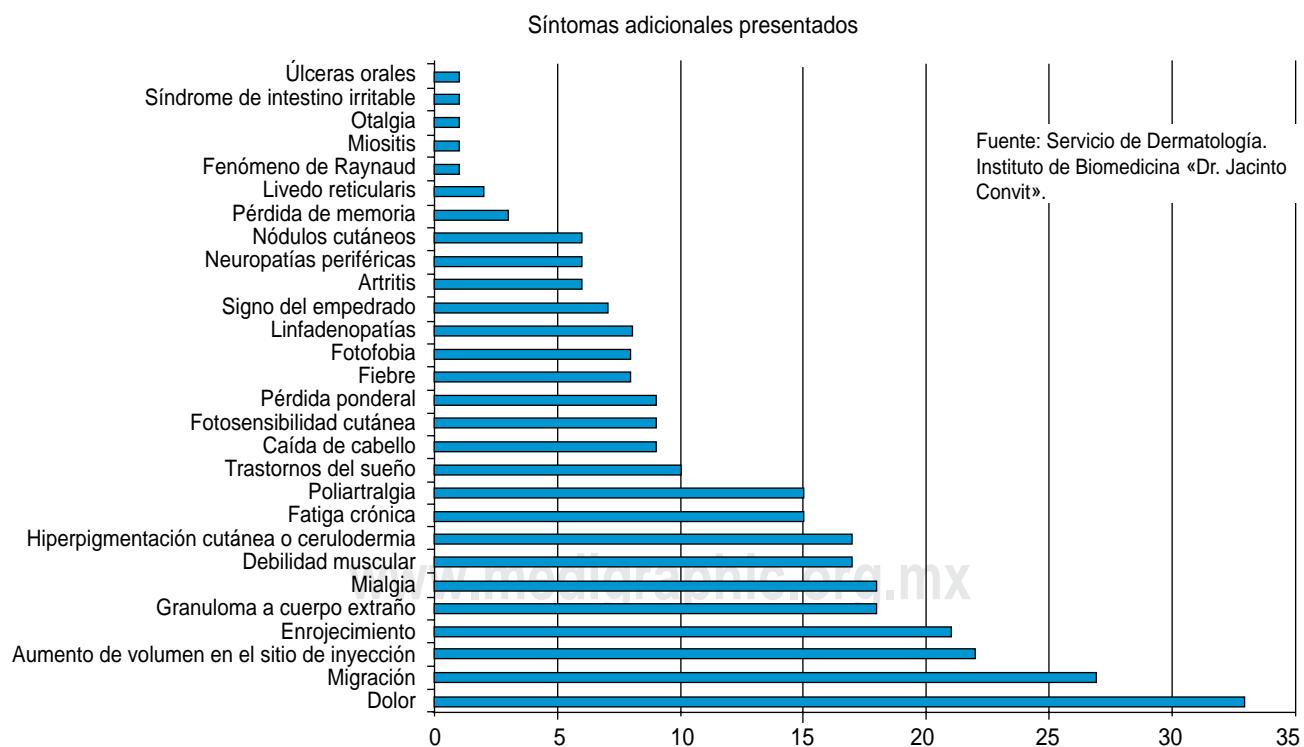


Figura 1. Síntomas nuevos o adicionales desde la colocación del material de relleno para fines cosméticos (n = 82). IBM 2017.

enfermedad en los últimos cinco años, entre las cuales se mencionan: tuberculosis (2) y evolución a una enfermedad autoinmune definida (3), a saber: artritis reumatoide (2) e hipotiroidismo (1), formando parte de los criterios menores de ASIA. A 23 pacientes se les realizaron exámenes inmunohematológicos y tres de ellas presentaron alteraciones. De éstas, una paciente desarrolló artritis reumatoide con positividad a los anticuerpos anticardiolipina IgM, una paciente reportó anticuerpos antinucleares positivos y consumo de complemento y la tercera paciente mostró anticuerpos antinucleares positivos. Estas últimas dos pacientes tenían síntomas inespecíficos compatibles con ASIA, pero sin enfermedad autoinmune definida.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró un número significativo de pacientes (66.3%) que cinco años después de la aplicación de un material de relleno (biopolímero) continúan presentando efectos adversos relacionables con la aplicación de éste. Estos síntomas son predominantemente cutáneos como primera o única manifestación, quizás debido a que las pacientes acudieron por síntomas cutáneos a una consulta dermatológica. El 25.9% de las pacientes encuestadas continuaban recibiendo tratamiento en el momento de la evaluación. Adicionalmente, el 29% (24/82) de nuestras pacientes reportó la aparición de manifestaciones clínicas sistémicas «típicas» de ASIA. Este grupo de pacientes cumple con los criterios propuestos para el diagnóstico de ASIA: estar expuesto a un adyuvante, el biopolímero en este caso y la presencia de un criterio clínico mayor de ASIA. Además, un 18% de nuestras pacientes describieron más de un criterio mayor y dos pacientes fueron diagnosticadas con artritis reumatoide.

El presente trabajo es el primer reporte conocido por nosotros que busca síntomas sistémicos relacionables con ASIA en un grupo de pacientes, determinando la prevalencia cinco años después de que se colocaron los biopolímeros. Se observó que un grupo importante de aproximadamente el 30% podría ser clasificado como ASIA. Muchos estudios describen la presencia de ASIA, o síntomas compatibles con ASIA, en pacientes con material de relleno; sin embargo, no determinan la prevalencia ni su evolución en un tiempo determinado. Tórres Gómez en 2010, previo a la conceptualización de ASIA en el año 2011, reportó 279 pacientes con infiltración de relleno con fines cosméticos de aceite mineral y vegetal, guayacol, silicón, etc., con fiebre, mialgias y artralgias, desarrollando enfermedad del tejido conectivo un 14.2%, de las cuales 85% presentaron fibromialgias, 4.2% esclerosis

sistémica, 2.5% lupus eritematoso sistémico, 2.5% artritis reumatoide y una paciente, morfea.¹⁷ De igual manera, Cheng en 2011 en México reportó 50 pacientes que se presentaron de cinco a siete años después de inyectarse con substancias como aceite mineral, yodo y fluidos de silicona en glúteos y mamas, encontrando que 30 tenían manifestaciones autoinmunes inespecíficas y 20 criterios para enfermedad autoinmune definida.¹⁸ Colaris en 2016 describió 200 pacientes con ASIA debido al síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona.¹⁹

CONCLUSIONES

Concluimos que el uso indiscriminado de material de relleno con fines cosméticos puede acarrear complicaciones, sobre todo reactivas inflamatorias locales, pero también en menor grado afectación sistémica potencial. Estos síntomas poseen un gran impacto en la calidad de vida de las pacientes. El manejo a largo plazo con terapia inmunosupresora, necesaria para el control de la enfermedad, las hace susceptibles a diversas complicaciones como infecciones (tuberculosis), gastritis crónica, descompensación de hipertensión arterial o diabetes mellitus. Las dos pacientes que desarrollaron tuberculosis en nuestro estudio están probablemente relacionadas con el uso de inmunosupresores por largos períodos. Al evaluar nuestro grupo de pacientes con el diagnóstico de ASIA, tuvimos la importante duda de que se tratará de un fenómeno casual o causal relacionable con la colocación del material de relleno, pero demostramos a los cinco años de seguimiento, la presencia de enfermedad autoinmune en tres pacientes y de síntomas compatibles con ASIA en 24 casos del grupo de 82 pacientes evaluadas. Admitimos que el diagnóstico de ASIA está basado en criterios clínicos poco precisos y dependen de la sintomatología subjetiva que reporte la paciente y la interpretación del médico evaluador. Hasta la fecha no existe un único biomarcador autoinmune específico diagnóstico de ASIA considerado dentro de los criterios menores de la clasificación de ASIA. En nuestro estudio la mayoría de las pacientes con ASIA (22/24) no mostraron alteraciones en los biomarcadores autoinmunes probados.

Correspondencia:

María Gabriela González-Rendón

Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas. Caracas.

E-mail: mariagabriagonzalez25@gmail.com

Ricardo Pérez-Alfonzo

E-mail: perezalfonso.ricardo@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez-Torres JJ, Rivera-Sullca A, Díaz-Jave C, Herrera L, Vergara R, Cortez-Franco F et al. Reacción a cuerpo extraño: siliconoma. *Dermatol Peru.* 2014; 24: 184-186.
2. Sanchis-Bielsa JM, Bagán JV, Poveda R, Salvador I. Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers: a clinical study of 15 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: 237-241.
3. Orentreich D. Liquid injectable silicone. *Clin Plast Surg.* 2000; 27: 595-612.
4. Izquierdo MJ, Requena L. Granulomas por cuerpos extraños. *Actas Dermosifiliogr.* 1999; 90: 543-557.
5. Duxson P, Fernández-Jiménez A, Provis JL, Luckey GC, Palomo A, van Deenter JSJ. Geopolymer technology: the current state of the art. *J Mater Sci.* 2007; 42: 2917-2933.
6. Gómez L, Pacheco M. *Alogenosis iatrogénica: características demográficas y clínicas* [Tesis]. Venezuela: Universidad Central de Venezuela; 2015.
7. Schwartzfab EM, Hamett JM, Romanelli P, Ricotti C. Foreign body granuloma formation secondary to silicone injection. *Dermatol Online J.* 2008; 15: 14-20.
8. Cohen-Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56: 293-298.
9. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 381-393.
10. Aljotas-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: 1012-1018.
11. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36: 4-8.
12. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez 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: 361-373.
13. Ameratunga R, Gillis D, Gold M, Linneberg A, Elwood JM. Evidence refuting the existence of Autoimmune/Autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1551-1555.
14. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela, N° 40.065, Resolución N° 152, 29 de noviembre de 2012.
15. Cohen J. Understanding, avoiding and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg.* 2008; 34: S92-S99.
16. Carrera C, Colina JG, González-Rendón MG, Rocheta-Rosendo A, Ortiz-Cáceres W, Pérez-Alfonzo R. Reacción a cuerpo extraño por material de relleno sintético (biopolímero): características clínicas y seroimmunológicas. Estudio prospectivo y comparativo. Presentado en: LII Reunión Anual de la SVDMQ: 17 al 19 de Noviembre de 2016. Caracas, Venezuela.
17. Torres-Gómez B, Medrano-Ramírez G, Priego-Blancas RB, Peláez-Ballesteras I, Burgos-Vargas R. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos. *Cirugía Plástica.* 2010; 20: 124-132.
18. Cheng I, Moreno J. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología CMQ.* 2011; 9: 275-283.
19. Colaris M, de Boer M, van der Hulst R, Cohen-Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 2016; 26: 151-160.