

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Efectividad del tratamiento con prednisona, metotrexato y azatioprina en comparación con el tratamiento con prednisona y metotrexato en pacientes con mastitis granulomatosa idiopática del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

García Bobadilla Julio Eloy

Asesor:

Leiva Goicochea Juan Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-5577-2676>

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta Katherine Yolanda

Secretario: Caballero Alvarado Jose Antonio

Vocal: Morales Ramos Eloísa Perpetua

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 17/03/2023

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
1. INTRODUCCIÓN:	7
2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:.....	10
3. HIPÓTESIS:.....	10
4. OBJETIVOS:.....	11
5. MATERIAL Y MÉTODO:.....	11
6. RESULTADOS:.....	17
7. DISCUSIÓN:.....	19
8. CONCLUSIONES:	21
9. LIMITACIONES:.....	21
10. RECOMENDACIONES:	21
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	22
12. ANEXOS:	26

Dedicatoria

A mi padre, el mejor médico que conozco, que desde que era pequeño me enseñó con su ejemplo el cómo ser un médico con valores, vocación de servicio, y en continuo aprendizaje para brindar el mejor tratamiento a los pacientes.

A mi madre, por enseñarme a no rendirme, a aprender de mis errores, a mantenerme fuerte ante las adversidades y superarlas sabiamente.

A mis hermanas Milagros y Clarisa, por amarme, cuidarme y apoyarme siempre.

A mis tíos Enrique, Juan y Luis, por el amor y motivación brindados.

A mi mamá Benita, que me cuida desde el cielo, siempre estuviste orgullosa de mí, y nos faltó muy poco para celebrar esto. Esto es para ti.

Agradecimientos

A Dios, por cuidarme y guiarme en cada paso que doy.

A mi asesor el doctor Juan Eduardo Leiva Goicochea, por la confianza, apoyo y brindando su tiempo y conocimientos en la realización de este trabajo.

Al doctor Freddy Liñán Ponce, por su apoyo en la realización de este trabajo.

A Luis, Fernando, Wenchy, Alfonso, Jean Pierre, John, Jorge, Jason, José Luis, Fiorela, Isabel, Oswaldo, Hugo, grandes amistades que conocí en mi etapa universitaria y ahora médicos.

A Leslie, por todo el apoyo y motivación en esta etapa.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el tratamiento de Prednisona + Metotrexato + Azatioprina es más efectivo que el tratamiento de Prednisona + Metotrexato en pacientes con Mastitis Granulomatosa Idiopática.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional analítico, “cohorte retrospectiva” en el consultorio de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Se incluyeron 79 pacientes, divididas en dos grupos: Cohorte 1: Prednisona + Metotrexato + Azatioprina (27 pacientes) y cohorte 2: Prednisona + Metotrexato (52 pacientes). Para el análisis se emplearon las pruebas de chi cuadrado y t de student. La efectividad fue evaluada mediante la mejoría en el examen físico en dos de tres puntos (eliminación de las lesiones en piel, eliminación de la tumoración y desaparición del dolor), así como la mejora en los valores de PCR y VSG.

Resultados: El tratamiento de Prednisona + Metotrexato + Azatioprina presentó una efectividad del 92.6% en comparación del tratamiento de Prednisona + Metotrexato que tuvo una efectividad del 63.5%, en la evaluación de la efectividad en el examen físico con un valor de $p=0.005$, demostrando una diferencia estadísticamente significativa. Además, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la mejora de los valores de PCR y VSG.

Conclusión: El tratamiento con Prednisona + Metotrexato + Azatioprina es más efectivo que el tratamiento con Prednisona + Metotrexato en pacientes con Mastitis Granulomatosa Idiopática en el examen físico mas no en la mejora de los valores de PCR y VSG.

Palabras claves: *Mastitis Granulomatosa Idiopática, Prednisona, Metotrexato, Azatioprina.*

ABSTRACT

Objective: Determine if the treatment of Prednisone + Methotrexate + Azathioprine is more effective than the treatment of Prednisone + Methotrexate in patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis.

Material and methods: An analytical observational study, "retrospective cohort" was carried out in the rheumatology clinic of the Víctor Lazarte Echegaray Hospital. 79 patients were included, divided into two groups: Cohort 1: Prednisone + Methotrexate + Azathioprine (27 patients) and Cohort 2: Prednisone + Methotrexate (52 patients). For the analysis, the chi-square and t-student tests were used. The effectiveness was evaluated through the improvement in the physical examination in two out of three points (elimination of skin lesions, elimination of the tumor, and disappearance of pain), as well as the improvement in CRP and ESR values.

Results: The Prednisone + Methotrexate + Azathioprine treatment presented an effectiveness of 92.6% compared to the Prednisone + Methotrexate treatment that had an effectiveness of 63.5%, in the evaluation of the effectiveness in the physical examination with a value of $p=0.005$, demonstrating a statistically significant difference. In addition, no significant differences were found between the groups regarding the improvement of the CRP and ESR values.

Conclusion: Treatment with Prednisone + Methotrexate + Azathioprine is more effective than treatment with Prednisone + Methotrexate in patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis in the physical examination but not in improving CRP and ESR values.

Keywords: *Idiopathic Granulomatous Mastitis, Prednisone, Methotrexate, Azathioprine.*

1. INTRODUCCIÓN:

La mastitis granulomatosa idiopática es una enfermedad inflamatoria rara, benigna crónica, desfigurativa de la mama. Se presenta comúnmente como una masa o induración unilateral en el seno, rodeada de cambios inflamatorios, como eritema, que producen disconfort, ubicada mayormente en el cuadrante superior externo ^(1,2). Afecta principalmente a mujeres jóvenes, de edades comprendidas entre los 22 a 35 años, predominantemente no blancas que han estado embarazadas en los últimos 5 años ⁽³⁻⁵⁾. No tiene causa conocida, por lo que es diagnosticada cuando otras etiologías han sido descartadas (cáncer, tuberculosis, sarcoidosis o granulomatosis de Wegener) ⁽³⁾. Algunos estudios mencionan que puede ser causada debido a una reacción autoinmune, aunque no se haya encontrado complejos antígeno-anticuerpo, a materiales secretados por los conductos mamarios; y se ha visto asociado al embarazo, a la lactancia, al uso de anticonceptivos orales y a infecciones, principalmente a la infección por *Corynebacterium kroppenstedtii*; también a la deficiencia de alfa-1-antitripsina, irritantes locales, tabaquismo, diabetes mellitus, se asocia a hiperprolactinemia ^(6,7). También puede estar asociada a ectasia ductal e histoplasmosis⁽⁸⁾. Su ubicación es predominantemente centrolobulillar, pudiendo ser también interlobulillar y perilobulillar, menos frecuentemente es ductal y periductal ⁽⁹⁾. Su diagnóstico es confirmado definitivamente con un estudio anatomopatológico ⁽¹⁰⁾, siendo la biopsia core el gold estándar⁽¹¹⁾.

Su presentación característica es la reacción inflamatoria con granulomas no caseificantes y el estudio histológico es caracterizado por una inflamación granulomatosa crónica con células gigantes tipo Langhans, leucocitos, células epitelioides y macrófagos, así como también microabscesos ^(7,12).

Al examen físico, se puede encontrar una masa palpable con eritema en la piel y edema, además de retracción del pezón, en algunos casos puede encontrarse “piel de naranja” en la zona de la lesión, asimetría mamaria, aumento del peso y alargamiento de la mama ^(11,13). Es por estos signos que puede confundirse visualmente con un cáncer de mama ^(11,14).

En el estudio imagenológico se utilizan la mamografía y la ecografía mamaria y en algunos casos la resonancia magnética, y muchos de los

hallazgos imagenológicos pueden simular un cáncer de mama. En la mamografía, los hallazgos son descritos como engrosamiento de la piel, incremento de la densidad mamaria, densidad asimétrica, asimetrías focales, severas distorsiones en la arquitectura mamaria, lo que dificulta diferenciarlo de un cáncer de mama ⁽¹⁴⁾. En la ecografía mamaria, por su parte, se puede observar un nódulo único y heterogéneo de bordes irregulares con áreas eco mixtas⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾. También puede verse acompañada de úlceras y fístulas. Pueden observarse colecciones unidas por conexiones tubulares con forma de dedos y un patrón de eco parenquimatoso incrementado ^(2,16). En la resonancia magnética contrastada se puede evidenciar áreas difusas de mayor intensidad en señal de secuencias potenciadas en T2 y en secuencias con gadolinio, zonas de realce en anillo no mayores a 10 mm ⁽¹¹⁾. La ecografía es uno de los procedimientos más usados debido a su sencillez y puede ser usado para el seguimiento y la respuesta al tratamiento, pero es dependiente del operador por lo cual es necesario de un médico capacitado ⁽¹⁷⁾.

En los exámenes de laboratorio, se puede apreciar un aumento marcado de los niveles de IL-33, procalcitonina y proteína C reactiva, así como de un aumento en la velocidad de sedimentación eritrocitaria ^(18,19).

El manejo es variado, y puede ir desde solo la observación ⁽³⁾, al uso de corticoesteroides ⁽²⁰⁾, o su combinación con medicamentos inmunosupresores, hasta la cirugía, que varía desde la extirpación de la lesión, hasta una mastectomía ^(11,21,22). Hay estudios que mencionan el tratamiento local con corticoides, como seguro, efectivo y sin complicaciones ⁽²³⁾. Así como hay estudios que mencionan el tratamiento con corticoides tópicos en pomada (prednisolona), los cuales no presentaron efectos secundarios al tratamiento a comparación del manejo con corticoides sistémicos por vía oral ⁽²⁴⁾.

El manejo más utilizado es el de corticoides combinados con inmunosupresores como metotrexato ⁽²⁵⁾ o azatioprina como ahorrador de corticoides, para disminuir sus efectos secundarios, el cuál es más efectivo que la terapia única con corticoides^(18,26). Aunque hay reportes de estudios que mencionan el tratamiento inicial único con metotrexato, debido a las reacciones adversas a los corticoides y a la ausencia de respuesta al tratamiento con los mismos ⁽²⁷⁾ o en casos de enfermedad severa ⁽²⁸⁾.

Otros tratamientos son la combinación con lisina clonixinato o meloxicam/metocarbamol para el control del dolor ⁽²⁹⁾.

Para observar la respuesta al tratamiento, son utilizados el examen físico de la mama, además de los exámenes de laboratorio con proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento ^(18,19).

El principal objetivo del manejo es dar un tratamiento farmacológico y evitar la cirugía, la cual tiene mayor tasa de recurrencia y es a menudo innecesaria ⁽³⁰⁾.

Algunos estudios mencionan que no hay diferencia significativa en la eficacia de diferentes tratamientos dados a los pacientes, sus características y el efecto en la recurrencia⁽³¹⁾.

Ali Konan et al; en su trabajo sobre la combinación de esteroides a largo plazo e inmunosupresores en el régimen de tratamiento para la mastitis granulomatosa idiopática en el 2007, en un estudio con 15 pacientes diagnosticados de mastitis granulomatosa idiopática que la adición de azatioprina al tratamiento con prednisolona permite reducir la dosis de glucocorticoides, así como incrementa el éxito del tratamiento.

Fereshte Sheybani et al; en un trabajo sobre el tratamiento y características clínicas de la mastitis granulomatosa idiopática en el año 2015, por medio de un estudio prospectivo, demostró que el uso de metotrexato es efectivo en la prevención de complicaciones, así como de resolver el proceso inflamatorio y limitar los efectos secundarios de los corticosteroides.

Quraishi MK et al; en su trabajo sobre la presentación clínica y el manejo de la mastitis granulomatosa idiopática en países del medio este en el año 2019, mediante un estudio de cohortes retrospectivo en 22 mujeres que el tratamiento conservador con esteroides e inmunosupresores es una alternativa al tratamiento quirúrgico más corticoides, debido a que reduce la terapia con corticoides y las tasas de recurrencia postquirúrgica.

Genaro Peña-Santos, José Luis Ruiz-Moreno; en su trabajo sobre el tratamiento con esteroides y metotrexato en la mastitis granulomatosa idiopática, reportaron casos en los cuales el manejo con prednisona a dosis de 1 mg/kg al día y metotrexato 10 mg semanales presentaron remisión completa

de la enfermedad a las 4 semanas, posterior a lo cual se les reduce la dosis de esteroides y luego se retira, y se le da una dosis de mantenimiento de inmunosupresor.

El tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática (MGI) no está establecido mediante una guía o algoritmo que se debe seguir, hay estudios que mencionan diferentes tipos de tratamiento como la observación, el tratamiento con corticoides como prednisona o prednisolona, así como su combinación con inmunosupresores tales como metotrexato o azatioprina y también el manejo quirúrgico como la extirpación de la lesión o también la mastectomía, con distintos resultados, complicaciones, efectos secundarios, tasas de remisión y de reaparición de la enfermedad.

En nuestro medio se maneja el tratamiento combinado de prednisona con metotrexato, así como también la combinación de los 3 fármacos (prednisona + metotrexato + azatioprina), el cual da una mayor efectividad en la remisión de la enfermedad. La importancia del presente estudio radica en que la población analizada constituye una parte significativa dentro de la población total de nuestro medio. Además, nuestro estudio podrá servir de base para realizar otros trabajos con poblaciones más amplias y conocer de una mejor manera las variables analizadas y así servir como fuente de conocimientos para investigaciones futuras.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Tiene mayor efectividad el tratamiento de prednisona + metotrexato + azatioprina en comparación con el tratamiento de prednisona + metotrexato en el manejo de las pacientes con mastitis granulomatosa idiopática?

3. HIPÓTESIS:

H₀: El tratamiento de prednisona + metotrexato + azatioprina no es más efectivo que el tratamiento de prednisona + metotrexato

H₁: El tratamiento de prednisona + metotrexato + azatioprina es más efectivo que el tratamiento de prednisona + metotrexato

4. OBJETIVOS:

General:

- Determinar la efectividad del tratamiento de prednisona + metotrexato + azatioprina en comparación con el tratamiento de prednisona + metotrexato en pacientes diagnosticados con mastitis granulomatosa idiopática.

Específicos:

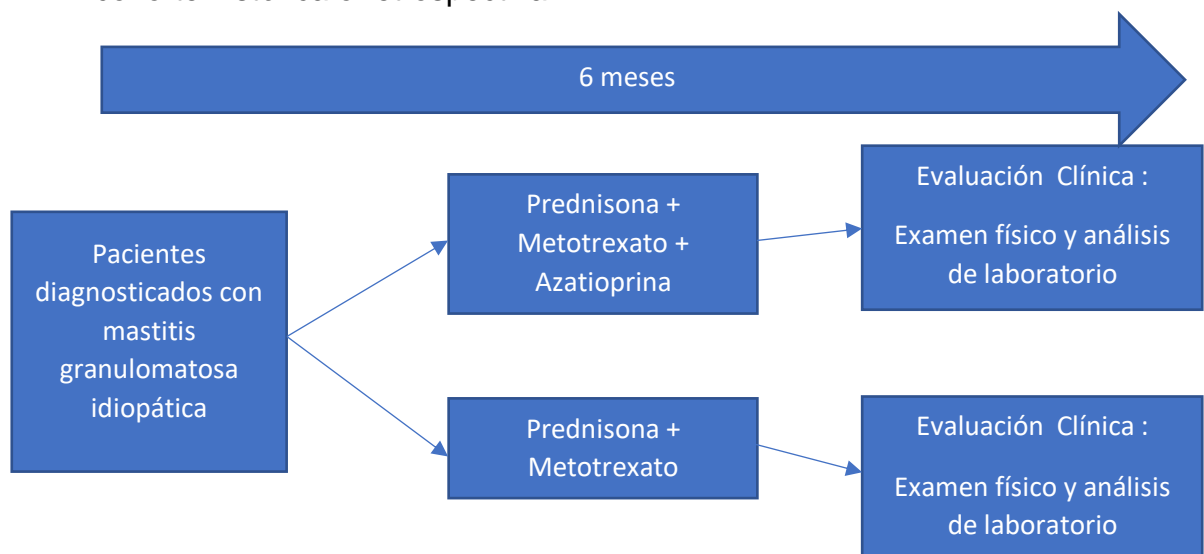
- Determinar si el lado afectado influye significativamente en la efectividad de los tratamientos.
- Determinar si la edad de las pacientes influye significativamente en la efectividad de los tratamientos.

5. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1. Diseño de estudio:

-Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo

-Diseño específico: Esta investigación se ajusta a un diseño de posprueba con grupo control, ajustándose a una investigación de cohorte histórica o retrospectiva.



5.2. Población, muestra y muestreo:

- Población diana:
Pacientes con mastitis granulomatosa idiopática

- Población accesible:
Pacientes con mastitis granulomatosa idiopática del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2015-2021.

Grupos de estudio:

- Cohorte 1:
 - Criterios de inclusión: pacientes que tienen el diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática confirmado por biopsia, pacientes que recibieron el tratamiento de PDN + MTX + AZA.
 - Criterios de exclusión: pacientes que abandonaron el tratamiento, que tengan el diagnóstico de otra enfermedad reumatoidea o pacientes con resultado positivo de PCR de tuberculosis o antecedente de TBC.

- Cohorte 2:
 - Criterios de inclusión: pacientes que tienen el diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática confirmado por biopsia, pacientes que recibieron el tratamiento de PDN + MTX.
 - Criterios de exclusión: pacientes que abandonaron el tratamiento, que tengan el diagnóstico de otra enfermedad reumatoidea, o con resultado positivo de PCR de tuberculosis o antecedente de TBC.

MUESTRA Y MUESTREO

A. Tipo de muestreo:

Considerando un número no suficientemente grande de casos reportados se realizó un estudio censal.

B. Unidad de análisis:

Las pacientes con mastitis granulomatosa idiopática que tengan una historia clínica que cumpla con los criterios de selección.

C. Unidad de muestreo:

Son las hojas de recolección de datos, llenadas con la información de cada paciente con mastitis granulomatosa idiopática que tenga una historia clínica que cumpla con los criterios de selección

D. Tamaño muestral:

Se realizó un estudio cohortes retrospectivo donde el tamaño de la muestra no fue calculado a través de fórmula estadística, sino un estudio censal, todos los pacientes fueron considerados para este estudio, donde la cohorte 1 (PDN + MTX + AZA) tuvo 27 pacientes y la cohorte 2 (PDN + MTX) tuvo 52 pacientes.

5.3. Definición operacional de variables:

Variable	Tipo	Escala	Indicador	Registro
Resultado				
Efectividad	Cualitativa	Nominal	1. Examen físico: dolor, cambios en piel, tumor 2. PCR 3. VSG	1. Se considera mejoría la eliminación de al menos 2 puntos. 2. Se considera como el valor normal de PCR (< 5mg/L) 3. Se considera como el valor normal de VSG (< 25 mm/h)
Exposición				
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	Tratamiento recibido	1. PDN + MTX + AZA 2. PDN + MTX
Covariables				
Edad	Cuantitativa	De razón	Historia clínica	• 18, 19, 20,, 60
Lado afectado	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	• Bilateral • Izquierdo • Derecho

Definiciones operacionales:

- Tratamientos administrados:
 - PDN + MTX + AZA: es la combinación de fármacos corticoesteroides e inmunosupresores para el tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática, utilizados en la cohorte 1.
 - PDN + MTX: es la combinación de fármacos corticoesteroides e inmunosupresores para el tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática, utilizados en la cohorte 2.

Dosis administradas:

- PDN: Las dosis utilizadas de PDN fueron de 1 mg/kg/día por 15 días, luego de 60 mg/día por 15 días, luego de 50 mg/día por 15 días, luego de 40 mg/día por 15 días, luego de 35 mg/día por 15 días, luego de 30 mg/día por 15 días, luego de 25 mg/día por 15 días, luego de 20 mg/día por 15 días, luego de 17.5 mg/día por 15 días, luego de 15 mg/día por 15 días, luego de 12.5 mg/día por 15 días, luego de 10 mg/día por 15 días. A partir de los 10 mg diarios, se evalúa reducir la dosis siempre y cuando esté la certeza de que la paciente continuará en remisión y no haya posibilidad de un nuevo brote. La dosis de mantenimiento va de 2.5 mg a 10 mg diarios.
- MTX: La dosis de MTX utilizada en el primer grupo fue de 10 mg semanales mientras que en el del segundo grupo se inicia con 15 mg semanales y posteriormente según la evolución clínica de la paciente se reduce a 10 mg semanales. Esto debido a que en el primer grupo también se utiliza AZA y juntos aumentan su potencial inmunosupresor.
- AZA: La dosis de AZA utilizada fue de 50-100 mg diarios y se llegó a utilizar hasta 150 mg diarios como dosis de inicio en casos con la enfermedad muy activa.

- **Efectividad:**

Se evaluó la efectividad mediante la mejoría en dos de tres puntos en el examen físico, los cuales son: eliminación de dolor, desaparición de lesiones en piel (fístulas, supuración, piel de naranja, eritema) y desaparición de la tumoración (evaluado por el médico mediante el examen físico y/o el uso de ecografía mamaria). También se evaluó la efectividad mediante la disminución a valores normales de PCR (< 5 mg/L) y VSG (<25 mm).

- **Edad:**

Es la edad que presentan las pacientes al inicio del estudio.

- **Lado afectado:**

Es la mama afectada con las lesiones, puede ser izquierda, derecha o bilateral.

5.4. Procedimientos y Técnicas:

Se recolectaron datos de las historias clínicas de las pacientes, donde figura el examen físico de las pacientes al ingreso y a los 6 meses de iniciado el tratamiento, así como también los resultados de los análisis hematológicos y el tratamiento utilizado.

5.5. Plan de análisis de datos

Los datos consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos se ingresaron en una base para su procesamiento utilizando el paquete estadístico SPSS-24.0, para luego presentar los resultados en tablas estadísticas de acuerdo con los objetivos planteados.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron resultados con frecuencias absolutas y porcentuales para las variables cualitativas.

Estadística Analítica:

En el análisis estadístico se usó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para variables cualitativas; se consideró que existe diferencia estadística si la probabilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). Y se utilizó la prueba de t de student para variables cuantitativas.

5.6. Aspectos éticos

En el presente estudio se utilizaron los datos registrados en la historia clínica con un interés científico, está basado en cumplir con los principios de la ética, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia. Además, se tomaron en cuenta los principios éticos del código de ética y deontología según los artículos:

- Art. 89° El médico debe mantener el secreto profesional para proteger el derecho paciente a la confidencialidad de los datos que le ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente.
- Art. 95° El médico debe mantener el anonimato del paciente cuando la información contenida en la historia clínica sea utilizada para fines de investigación o docencia.
- Además, se tiene en cuenta el siguiente artículo según la ley general de Salud Artículo 25°.- Toda información relativa al acto médico que se realiza, tiene carácter reservado.
- Asimismo, se solicitará el permiso del Comité de investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y de la aprobación de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

6. RESULTADOS:

Tabla 1: Comparación de la efectividad del tratamiento de Prednisona + Metotrexato + Azatioprina con el tratamiento de Prednisona + Metotrexato

Evaluación Clínica: Examen físico y análisis de laboratorio		COHORTES				p
		Cohorte 1: PDN+MTX+AZA		Cohorte 2: PDN+MTX		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Examen físico	Mejoría	25	92.6%	33	63.5%	0.005
	No mejoría	2	7.4%	19	36.5%	
VSG > 25	No alterado	25	92.6%	39	75.0%	0.059
	Alterado	2	7.4%	13	25.0%	
PCR > 5	No alterado	23	85.2%	34	65.4%	0.063
	Alterado	4	14.8%	18	34.6%	
Total		27	100.0%	52	100.0%	

Fuente: datos obtenidos de las historias clínicas
X² de Homogeneidad, p < 0.05

- El tratamiento con Prednisona + Metotrexato + Azatioprina (92.6%) es más efectivo que el tratamiento con Metotrexato + Prednisona en la evaluación clínica del examen físico de forma significativa (p = 0.005)
- En la evaluación de efectividad en Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), la primera cohorte tuvo una efectividad del 92.6% mientras que en la segunda fue de 75.0%, siendo la diferencia entre ambas cohortes no significativa (p = 0.059).
- En la evaluación de efectividad en Proteína C Reactiva (PCR), el primer grupo tuvo una efectividad del 85.2% y el segundo grupo de 65.4%, con una diferencia entre ambas cohortes no significativa (p = 0.063).

Tabla 2: Características de los pacientes que recibieron los tratamientos

Características del paciente	COHORTES				p	
	Cohorte 1: PDX+MTX+AZA		Cohorte 2: PDX+MTX			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Edad	34.8 ± 7.4		37.1 ± 7.4		0.192	
Mama afectada	B	4	14.8%	3	5.8%	0.480
	D	8	29.6%	16	30.8%	
	I	15	55.6%	33	63.5%	
Total	27	100.0%	52	100.0%		

Fuente: datos obtenidos de las historias clínicas

media + d.e., T-Student, $p < 0.05$

n, %, X^2 de Homogeneidad, $p < 0.05$

- La edad promedio en la cohorte 1 fue de 34.8 ± 7.4 años, mientras que en la cohorte 2 fue de 37.1 ± 7.4 años, la edad promedio entre ambos grupos no tiene diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.192$).
- En la cohorte 1, el lado más frecuentemente afectado fue el izquierdo con un 55.6%, luego el derecho con un 29.6% y con menor incidencia la afectación bilateral con 14.8%.
- En la cohorte 2, el lado más frecuentemente afectado fue también el izquierdo con 63.5%, seguido del derecho 30.8%, y por último la afectación bilateral con 5.8%.
- La mama afectada en ambas cohortes no tiene diferencia estadísticamente significativa ($p=0.480$).

7. DISCUSIÓN:

La mastitis granulomatosa idiopática es una enfermedad benigna y rara, que se puede presentar con un cuadro de dolor, inflamación, sensación de tumor y la presencia de fístulas y drenaje purulento en la mama ^(1, 2, 13, 14). Debido su clínica puede ser confundida con tuberculosis mamaria o también con cáncer de mama ^(11,14), por lo cual es importante su diagnóstico correcto con la toma de biopsia ⁽¹¹⁾, y que a su vez reciba el tratamiento indicado, ya que muchas pacientes reciben el tratamiento para otras patologías, los cuales no son efectivos en la remisión de la enfermedad, propiciando que esta progrese en sus síntomas y afectando su calidad de vida ⁽²⁾.

En base al resultado del estudio, se confirma la hipótesis general que establece que el tratamiento de PDN + MTX + AZA es más efectivo que el tratamiento de PDN + AZA en la evaluación del examen físico, mas no en la efectividad en VSG y PCR, pese a ser una enfermedad con poca frecuencia y una escasa cantidad de estudios acerca de su manejo, en los últimos años ha aparecido estudios que mencionan que añadir AZA al manejo con inmunosupresores mejora la respuesta al tratamiento y disminuye el riesgo de rebrote de la enfermedad.

Según el objetivo general, determinar la efectividad del tratamiento de PDN + MTX + AZA en comparación con el tratamiento de PDN + MTX en pacientes diagnosticados con mastitis granulomatosa idiopática. La “tabla 1” nos indica que el tratamiento con PDN + MTX + AZA sí es más efectivo en la evaluación del examen físico que el tratamiento de PDN + MTX, teniendo una efectividad del 92.6% versus 63.5% con un valor de p de 0.005, lo cual nos dice que el agregar AZA al manejo nos da una mejoría significativa en comparación al tratamiento en el que no es utilizada. Esto también es mencionado por Konan et al (Türkiye, 2012), quienes en su trabajo añadieron AZA al tratamiento con Prednisolona en 14 pacientes, las cuales a los 6 meses presentaron remisión completa de la enfermedad. Por lo tanto, es claro que el uso de AZA mejora la efectividad del tratamiento. ⁽¹⁸⁾ Además, Tekgöz et al (Türkiye, 2020) en su estudio del manejo de la mastitis granulomatosa idiopática de 47 pacientes, 41 (77.4%) recibieron PDN + MTX, 3 (5.7%) PDN + AZA y 3 (5.7%) recibieron solo PDN, del primer grupo, 5 (12.2%) pacientes presentaron recurrencias, de estos

4 rotaron el tratamiento a AZA, los cuales consiguieron la remisión completa de la enfermedad. Del segundo grupo (PDN + AZA), 2 de los pacientes (66.7%) consiguieron la remisión completa de la enfermedad a los 6 y 9 meses de tratamiento, y solo 1 paciente presentó progresión de los síntomas además de síndrome de Sjögren por lo cual su tratamiento tuvo que ser cambiado. Al final del estudio, de los 7 pacientes que recibieron AZA, la remisión completa fue encontrada en 5 (71.4%) y parcial en 2 (28.6%). En tal sentido, es válido el uso de AZA, debido a que tiene una mayor eficacia, además de reducir la recurrencia de la enfermedad en comparación del metotrexato. ⁽³²⁾.

Sin embargo, al evaluar la efectividad en la mejoría en los valores de VSG y de PCR, si bien el tratamiento de PDN + MTX + AZA es ligeramente más efectivo que el tratamiento de PDN + MTX, la diferencia no es significativa (en la evaluación de VSG la efectividad fue de 92.6% vs. 75.0% con un valor de p de 0.063 y en la evaluación de PCR la efectividad fue de 85.2% vs. 65.4% con un valor de p de 0.059). Ahmet Burak et al (Türkiye, 2022) concluye en su estudio que los valores de PCR y de VSG si bien están elevados en la mayoría de los pacientes, estos valores no guardan relación con la recurrencia de la enfermedad. En tal sentido, esto nos indica que, si bien estos valores tienden a normalizar, no guardan relación con la mejoría clínica de la enfermedad, además de que no tienen relación con la recurrencia de la enfermedad. ⁽³³⁾

Según el objetivo específico, determinar si la edad influye en la efectividad de los tratamientos, los resultados en la "Tabla 2" muestran que no hubo una diferencia significativa entre las edades promedio de las pacientes de ambas cohortes (34.8 ± 7.4 años en la cohorte 1 vs. 37.1 ± 7.4 años en la cohorte 2, con un valor de p de 0.192). Por lo tanto, la edad no influye en la efectividad de los tratamientos dados.

En cuanto al objetivo específico, determinar si el lado afectado influye en la efectividad de los tratamientos, se observó una distribución similar de los grupos en ambas cohortes (B: 14.8% vs. 5.8%, D: 29.6% vs. 30.8%, I: 55.6% vs. 63.5%). Sin embargo, no hay una diferencia significativa entre ambas cohortes ($p = 0.480$), lo cual nos indica que el lado afectado no influye en la efectividad de los tratamientos administrados.

8. CONCLUSIONES:

- Se determinó que el tratamiento con Metotrexato + Prednisona + Azatioprina es más efectivo que el tratamiento con Metotrexato + Prednisona en la evaluación del examen físico.
- Se determinó que en la evaluación de efectividad en Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), así como en la efectividad en Proteína C Reactiva (PCR), la primera cohorte de tratamiento no tuvo una diferencia significativa en efectividad con respecto a la segunda cohorte.
- Se determinó que la afectación mamaria izquierda, derecha o bilateral, así como la edad de las pacientes, no afectan la respuesta al tratamiento en ambas cohortes.

9. LIMITACIONES:

- La naturaleza retrospectiva limita la información sobre la exposición y es susceptible de sesgo.
- Se requiere de largos períodos de seguimiento (6 meses).
- La rara incidencia de la enfermedad nos da una población de estudio pequeña a comparación de otras patologías.

10. RECOMENDACIONES:

- Realizar nuevos estudios ampliando la población a nivel regional o nacional, debido a la escasa cantidad de pacientes al ser una patología de baja incidencia.
- Evaluar más variables intervinientes en la enfermedad, así como también las posibles complicaciones o reacciones adversas a medicamentos que se pueden presentar.
- Capacitar a los médicos y promover la toma de biopsia para el diagnóstico definitivo de la patología, ya que muchos pacientes son tratados de forma errónea para otras patologías, malgastando tiempo, recursos y sin conseguir una mejoría del paciente, afectando su calidad de vida.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Postolova A, Troxell ML, Wapnir IL, et al. Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *J Rheumatol*. 15 de junio de 2019;jrheum.181205.
2. Mayta-Baldivieso MJ, Silva-Lira LM, Torres-Rodríguez H, et al. Hallazgos radiológicos en pacientes con diagnóstico de mastitis granulomatosa en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de 2014 a 2018. *ARM*. 25 de septiembre de 2019;18(3):2776.
3. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *The American Journal of Surgery*. agosto de 2015;210(2):258-62.
4. Halim NA, Uthman I, Rammal R, Assi HI. Idiopathic Granulomatous Mastitis Presenting as a Breast Pseudotumor: Case Reports with Review of the Literature. *Case Reports in Rheumatology*. 27 de diciembre de 2018;2018:1-5.
5. Freeman CM, Xia BT, Wilson GC, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *The American Journal of Surgery*. octubre de 2017;214(4):701-6.
6. Vargas-Hernández VM. Mastitis granulomatosa idiopática. :8.
7. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, et al. Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cirugía Española*. marzo de 2018;96(3):177-8.
8. Anguiano-Yazbek R, Ávila-Toscano A. Mastitis granulomatosa: un reto para el diagnóstico. :6.
9. García-Vilanova Comas A, Sabater Marco V, Fuster Diana C, et al. Lesiones inflamatorias mamarias benignas. *Revista Española de Patología*. julio de 2016;49(3):169-80.
10. Yabanoğlu H, Çolakoğlu T, Belli S, et al. A Comparative Study of Conservative versus Surgical Treatment Protocols for 77 Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Breast J*. julio de 2015;21(4):363-9.

11. Ramírez P T, López P A, Arancibia H P, et al. Mastitis granulomatosa idiopática: 10 años de experiencia en el Centro de Imagenología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Rev chil obstet ginecol. abril de 2015;80(2):111-8.
12. Reyna-Villasmil E, Rondón-Tapia M, Torres-Cepeda D. Mastitis granulomatosa idiopática. Reporte de caso. Rev peru ginecol obstet. 11 de diciembre de 2018;64(4):671-5.
13. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. RadioGraphics. marzo de 2018;38(2):330-56.
14. Kok KYY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment, and outcome in 43 patients. The Surgeon. agosto de 2010;8(4):197-201.
15. Guio Ávila JI, Cruz Rueda ÁR, Pérez Morón JE. Mastitis granulomatosa: presentación clínica, imagenológica e histológica. Serie de casos. Repertorio de Medicina y Cirugía. octubre de 2016;25(4):235-40.
16. Yildiz S, Aralasmak A, Kadioglu H, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. Med Ultrason. 1 de marzo de 2015;17(1):39.
17. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation, and management. Future Oncology. junio de 2016;12(11):1381-94.
18. Konan A, Kalyoncu U, Dogan I, et al. Combined Long-Term Steroid and Immunosuppressive Treatment Regimen in Granulomatous Mastitis. Breast Care. 2012;7(4):297-301.
19. Yigitbasi MR, Guntas G, Atak T, et al. The Role of Interleukin-33 as an Inflammatory Marker in Differential Diagnosis of Idiopathic Granulomatous Mastitis and Breast Cancer. Journal of Investigative Surgery. 4 de julio de 2017;30(4):272-6.

20. Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Prospective Study of 49 Women and Treatment Outcomes with Steroid Therapy. *Breast J.* mayo de 2014;20(3):258-66.
21. Uk H. Clinical presentation and management of idiopathic granulomatous mastitis in a Middle Eastern country-a case series. 2019;4.
22. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, et al. Treatment for and Clinical Characteristics of Granulomatous Mastitis: *Obstetrics & Gynecology.* abril de 2015;125(4):801-7.
23. Alper F, Karadeniz E, Güven F, et al. The evaluation of the efficacy of local steroid administration in idiopathic granulomatous mastitis: The preliminary results. *Breast J.* 8 de septiembre de 2019;tbj.13588.
24. Çetin K, Sıkar HE, Göret NE, et al. Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World J Surg.* noviembre de 2019;43(11):2865-73.
25. Peña-Santos G, Ruiz-Moreno JL. Mastitis granulomatosa idiopática tratada con esteroides y metotrexato. *Ginecología y Obstetricia de México.* 2011;4.
26. Raj N, Macmillan RD, Ellis IO, Deighton CM. Rheumatologists and breasts: immunosuppressive therapy for granulomatous mastitis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004;43(8):1055–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh246>
27. Haddad M, Sheybani F, Arian M, Gharib M. Methotrexate-based regimen as initial treatment of patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 8 de septiembre de 2019;tbj.13590.
28. Kaviani A, Vasigh M, Omranipour R, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. *Breast J.* julio de 2019;25(4):672-7.

29. GomezPedroso-Rea J. Idiopathic granulomatous mastitis: a new algorithm. :6.
30. Mizrakli T, Velidedeoglu M, Yemisen M, et al. Corticosteroid treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis to avoid unnecessary surgery. Surg Today. abril de 2015;45(4):457-65.
31. Aydın HO, Baykal A, Konan A, Kaynaroğlu V. Idiopathic granulomatous mastitis: factors influencing recovery and recurrence. The European Research Journal [Internet]. 12 de marzo de 2019 [citado 18 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.18621/eurj.424016>
32. TEKGÖZ, E., ÇOLAK, S., ÇINAR, M., & YILMAZ, S. (2020). Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 50(5), 1380–1386. doi:10.3906/sag-2003-93
33. : Ahmet Burak Ciftci, Ömer Faruk Bük, Kürşat Yemez, et al (2022) Risk Factors and the Role of the Albumin-to-Globulin Ratio in Predicting Recurrence Among Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis, Journal of Inflammation Research, , 5401-5412, DOI: 10.2147/JIR.S377804

12. ANEXOS:

ANEXO 1

Efectividad de tratamiento con prednisona, metotrexato y azatioprina en comparación con el tratamiento con prednisona y metotrexato en pacientes con mastitis granulomatosa idiopática del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: N°

1. Datos generales:

1.1. Número de historia clínica:

1.2. Edad:

2. Variable exposición:

2.1. Tratamiento:

- | | | |
|--|--------|--------|
| • Prednisona + Metotrexato | Sí () | No () |
| • Prednisona + Metotrexato + Azatioprina | Sí () | No () |

3. Variable resultado:

3.1. Examen Físico:

- Características de la lesión al inicio del tratamiento:
.....
- Características de la lesión a los 6 meses de iniciado el tratamiento:
.....
Presenta Mejoría Sí () No ()

3.2. Exámenes de laboratorio:

- Velocidad de Sedimentación Globular:
Valor de VSG al inicio del tratamiento:
Valor de VSG a los 6 meses de tratamiento:
- Proteína C Reactiva:
Valor de PCR al inicio del tratamiento:
Valor de PCR a los 6 meses de tratamiento: