

Interciencia médica

Volumen 14, Nº 2, abr - jun 2024



Interciencia médica

Revista Científica de la Clínica Internacional

Editor en Jefe

Dr. Luis Guerra Díaz. 
Clínica Internacional.

Comité editorial

Dr. Alfredo Guerrero Benavides. 
Clínica Internacional.

Dr. Pedro Ortíz Saavedra.  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Dr. Alfonso Chacaltana Mendoza. 
Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Dr. José Alberto Javier Tantaleán Da Fieno.  
Universidad Nacional Federico Villarreal.

Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano.  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Dr. Milthon Mestanza Sáenz. 
Clínica de reproducción asistida “Germinar”

Equipo Técnico:

Luisa Segura Rodríguez. 
Clínica Internacional.

Diseño

A.M. Comunicación y Diseño.

Contáctenos

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional.
Jirón Washington 1471, Lima 01. Lima - Perú.
editorinterciencia@cinternacional.com.pe
Publicado en Lima - Perú.



SOBRE INTERCIENCIA MÉDICA

Interciencia médica es el órgano oficial de publicación científica de la Clínica Internacional. Sus páginas son de distribución gratuita y de libre acceso para toda la comunidad científica nacional e internacional, y pueden ser utilizadas para fines académicos y científicos, siempre que el autor sea citado.

El contenido de los artículos publicados en Interciencia médica pertenecen exclusivamente a sus autores, y no expresa necesariamente la opinión de los miembros del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

Hecho el Depósito Legal Digital en la Biblioteca Nacional del Perú N° 202308963

ISSN: 2810-837X

Editado por: Clínica Internacional S.A.

Jirón Washington 1471, Lima 01. Lima - Perú.

Edición: Volumen 14, número 2, abril a junio 2024
Lima, junio 2024

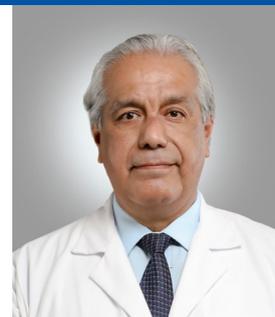
pág. **4** EDITORIAL**Medicina Interna:
Los retos de hoy**

A. Alex Jaymez-Vásquez

pág. **7** ARTÍCULO ORIGINAL**Experiencia de trombólisis en la ventana de tiempo terapéutica en pacientes con accidente cerebral isquémico agudo en una clínica de Lima**Geraldine Villegas-Jara
Faria Bernui-Bobadillapág. **13** ARTÍCULO ORIGINAL**Evaluación de la turbinoplastia inferior por radiofrecuencia en pacientes con obstrucción nasal sintomática**Esmeralda Rosario Solier-De La Cruz
Diana Mamani-Acuña
Juan Carlos Marcos-Enríquezpág. **21** ARTÍCULO ORIGINAL**Características histopatológicas y epidemiológicas de los pólipos vesiculares en la Clínica Internacional (agosto 2020 - diciembre 2023)**Alcides Esteban García-Ganoza
César F. Huaroto-Landeo
María Amalia Espinoza-Huamán
Carolina Picasso-Arias
Kevin Nieto-Yrigoín
Eduardo Agurto-Baca
Juan Carlos Luna-Cydejkopág. **29** ARTÍCULO DE REVISIÓN**Efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la enfermedad de Crohn:
Una revisión sistemática según las pautas PRISMA**Carlos Ku-Chau
María Fernanda Hashimoto-Vargaspág. **43** CASO CLÍNICO**Hepatitis colestásica por sífilis secundaria en paciente con VIH: a propósito de un caso**Carlos Segundo Cruzado-Grau
Luiza Pereira-Saltopág. **48** CASO CLÍNICO**Trastorno del espectro de neuromielitis óptica seronegativa, tratada con corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. Reporte de un caso**Percy Pérez-Urrutia
Sergio Matta-Ramírez
Judith Patricia Fernández-Mendoza
Eloy Peña-Mongepág. **55** CASO CLÍNICO**Pioderma gangrenoso refractario y Talidomida**David Loja-Oropeza
Maricela Vilca-Vásquez
Bruno Loja-Vilca
César Chian-Garcíapág. **61** CASO CLÍNICO**Agranulocitosis y uso de Metimazol: reporte de dos casos**Cinthia Cruz-Meza
Dario Ugarte-Mercadopág. **66****NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS EN INTERCIENCIA MÉDICA**

Medicina Interna: Los retos de hoy

Internal Medicine: Today's challenges



A. Alex Jaymez-Vásquez  1,2,3

Durante el siglo XIX, se consolidó la Medicina Interna como se conceptúa en la actualidad, desprendiéndose de las corrientes científicas de esa época, frutos del momento histórico y que fueron modelando el pensamiento científico.

La definición de Medicina Interna siempre estuvo ligada a la atención del paciente adulto, una de muchas definiciones dice: “Especialidad médica que se dedica a la atención integral del adulto enfermo, enfocada al diagnóstico y el tratamiento no quirúrgico de las enfermedades que afectan a sus órganos y sistemas internos, y a su prevención”. Quien ejerce esta especialidad es llamado médico internista.¹ El prestigio logrado por quienes la practicaron hicieron de ella la especialidad médica por excelencia en la segunda mitad del siglo XX. Sin embargo, a partir de fines de los 70 del siglo XX a la fecha, las subespecialidades médicas fueron desarrollando progresivamente junto con la aparición de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, además de tecnología de alta complejidad, más costosa que iría demandando mayor tiempo de entrenamiento para manejarlas, llevando a que más médicos se incorporen a ellas, alejándose de a pocos de lado a la Medicina Interna, desplazándola del lugar preponderante que ocupó por mucho tiempo, a uno más modesto, no por ello menos importante.²

En los últimos años, por la pandemia de COVID-19, la telemedicina, la llamada salud virtual tuvo la oportunidad de abrirse paso y desarrollar y aun ahora, pasada la pandemia, muchos médicos le dedican parte de su tiempo y a través de ella tenemos la oportunidad de brindar atención a pacientes crónicos, o con problemas de atención primaria que, gracias a la tecnología, pueden ser atendidos, literalmente en su propia cama, aun en lugares remotos, a veces sin acceso a la salud.

Los internistas, cuya herramienta principal es la historia clínica: anamnesis y examen físico seguidos de una evaluación crítica con la obtiene más del 50% del diagnóstico, usamos esta tecnología para llegar a más

¹ Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima - Perú.

² Coordinador de Medicina Interna de la Clínica Internacional sede San Borja, Lima - Perú.

³ Jefe de Departamento de Críticos y de la Unidad de Prevención y Control de Infecciones, Clínica Internacional, Lima - Perú.

Citar como: Jaymez-Vásquez A. Internal Medicine: Today's challenges. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 4-6. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.201](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.201)

Recibido: 30/04/2024 **Aprobado:** 08/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

pacientes, teniendo en cuenta que existe la posibilidad de error diagnóstico, debido a limitaciones técnicas; la imagen es una limitante dependiente del software, la dificultad para obtener una lectura correcta del lenguaje corporal durante la anamnesis, el no poder contar con un examen físico, cuando se necesita una evaluación específica, constituyen retos que, gracias a la mayor recolección de data, podrán ser resueltos con el desarrollo de algoritmos predictivos que ayuden a mejorar la calidad de los diagnósticos y disminuyan la posibilidad de error.

En los últimos años, el desarrollo de la inteligencia artificial (IA) está modificando nuestra visión del mundo, al ser capaz de analizar grandes cantidades de información, y establecer modelos predictivos de enfermedades que no podríamos realizar con su velocidad y precisión. Pero la IA no está exenta de riesgos, como la falta de interpretación humana, el riesgo de sesgo de los algoritmos que podría conducir a errores diagnósticos en grupos de pacientes, asimismo la dependencia de la tecnología, que puede llevar a los médicos perder habilidades clínicas, la reducción de la creatividad y la falta de empatía, entre otros.³

Sin embargo, sus ventajas pueden ser mayores, ya que, si la utilizamos correctamente, tendremos diagnósticos de mayor precisión y en menor tiempo, podremos personalizar las terapéuticas según necesidades individuales, y manejaremos grandes cantidades de datos, que con los algoritmos correctos nos darán mejores resultados y disminuirán errores.⁴

El equipo de internistas que tenemos el orgullo de trabajar Clínica Internacional tenemos el reto ser referentes de la especialidad y mantener una atención personalizada, cálida y humana, además de participar activamente en la atención integral del paciente pluripatológico complejo, donde somos los consultores principales, además de utilizar correctamente las herramientas como la telemedicina y la IA entre otras.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por el autor.

Correspondencia:

A. Alex Jaymez Vásquez
Avenida Guardia Civil 385,
San Borja, Lima - Perú.

E-mail: ajaymez@cinternacional.com.pe

Bibliografía

1. Letelier S, LE et al... Definición actual de la medicina interna y el internista, Rev Med Chile 2011; 139:1081-1088.
2. Espinosa-Brito A... La Clínica y la Medicina Interna, Rev Cub Med 2013; 52(3): 214-227.
3. Rico-Carrillo AE...Herramientas de soporte para el razonamiento clínico en medicina interna basadas en inteligencia artificial, Med 43(4): 555-569, octubre-diciembre 2021.
4. Lanzagorta-Ortega D, Carrillo-Perez DL, Carrillo - Esper R... Inteligencia artificial en medicina: presente y futuro, Gac Med Mex 2022, 158:17-21.

Experiencia de trombólisis en la ventana de tiempo terapéutica en pacientes con accidente cerebral isquémico agudo en una clínica de Lima

Experience of thrombolysis in the therapeutic time window in patients with acute ischemic cerebral accident in a clinic in Lima

Geraldine Villegas-Jara ^{1,2}, Faria Bernuy-Bobadilla ³

RESUMEN

Se presenta experiencia de trombólisis en la ventana de tiempo terapéutica en pacientes con accidente cerebral isquémico agudo en Clínica Internacional, sede Lima. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo durante 5 años en 119 pacientes atendidos y hospitalizados por el Servicio de Emergencia, de los cuales 43 fueron eventos cerebrales isquémicos agudos y solo uno cumplió criterios para trombólisis de emergencia, teniendo una evolución favorable y mínimas secuelas. Se concluye en la necesidad de un protocolo estandarizado para el manejo del accidente cerebral isquémico agudo, así como también la necesidad de difusión y educación a la población para el reconocimiento precoz.

Palabras clave: accidente cerebral isquémico agudo, trombólisis, ventana terapéutica.

ABSTRACT

Experience of thrombolysis in the therapeutic time window in patients with acute ischemic stroke at Clínica Internacional, Lima is presented. An observational, descriptive, retrospective study was carried out for 5 years in 119 patients treated and hospitalized by the emergency service, of which 43 were acute ischemic cerebral events and only one met the criteria for emergency thrombolysis, having a favorable evolution and minimal sequelae. It is concluded that there is a need for a standardized protocol for the management of acute ischemic stroke, as well as the need for dissemination and education to the population for early recognition.

Keywords: acute ischemic stroke, thrombolysis, therapeutic window.

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima - Perú.

² Médico especialista en Medicina de Emergencias y Desastres. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima - Perú.

³ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú.

Citar como: Villegas-Jara G, Bernuy-Bobadilla F. Experiencia de trombólisis en la ventana de tiempo terapéutica en pacientes con accidente cerebral isquémico agudo en una clínica de Lima. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 7-12. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.202](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.202)

Recibido: 10/11/2022 **Aprobado:** 30/03/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

En los países desarrollados las enfermedades vasculares del Sistema Nervioso Central (enfermedades cerebrovasculares [ECV]) representan la segunda causa de muerte, la primera causa de discapacidad permanente en el adulto y la segunda de demencia, con un impacto social, económico y sanitario elevado. Suponen una enorme carga social y representan un elevado coste tanto hospitalario (1.526 millones de euros) como extrahospitalario (6.000 millones de euros).¹

El Accidente cerebro vascular (ACV) es una emergencia médica y, como tal, su tratamiento no admite demora.²

De no existir intervenciones de prevención adecuadas, se calcula que, para el año 2030, su incidencia se incrementará hasta 44%.³

La evidencia de ensayos clínicos muestra que los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico tratados oportunamente con Alteplase (rTPA) tienen una evolución funcional con recuperación completa o casi completa.^{4,5} Otro reporte encuentra que el rt-PA intravenoso administrado en las primeras horas desde el inicio de los síntomas no reduce la mortalidad, pero produce una probabilidad más alta de mejores resultados neurológicos a los 3 meses en comparación con el placebo.⁶

Teniendo en cuenta que el ACV representa un gran impacto social y económico sanitario; frente a lo cual tenemos la evidencia que el manejo inmediato puede mejorar el pronóstico del paciente; nos proponemos conocer el manejo del accidente cerebral isquémico agudo, en la Clínica Internacional Sede Lima.

Materiales y métodos

La investigación se desarrolló en la Clínica Internacional sede Lima, ubicada en el distrito de Cercado de Lima en Lima - Perú. Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en pacientes

hospitalizados que ingresaron por el servicio de emergencia desde el 2017 al 2021 con el diagnóstico de accidente vascular encefálico agudo.

Se calculó un tamaño de muestra de 119 pacientes, de los cuales se incluyó aquellos que presentaron específicamente accidente cerebral isquémico agudo.

Se revisaron datos de las historias clínicas electrónicas (sistema Scanflow), sin modificar el proceso de atención de la institución.

Toda la información fue almacenada y ordenada para posteriormente ser procesada en SPSS versión 25.0 realizándose un análisis descriptivo de las variables estudiadas.

El proyecto fue autorizado por el Servicio de Emergencia, se cumplió con el principio de confidencialidad, la identificación de los pacientes fue encriptado para proteger su identidad, no se obtuvo consentimiento informado debido a que la fuente de datos fue secundaria (historia clínica y registros electrónicos hospitalarios) y no hubo ninguna intervención con el paciente.

Resultados

Se obtuvo 119 pacientes, **Figura 1** de estos la muestra de pacientes con accidente cerebral isquémico agudo fueron un 35% (N=42); **Figura 2** los cuales se dieron de la siguiente manera, el 16% (N=7) en el año 2017, 36% (N=15) en el año 2018, 31% (N=13) en el año 2019, 7% (N=3) en el año 2020 y el 10% (N=4) en el año 2021. (**Figura 3**)

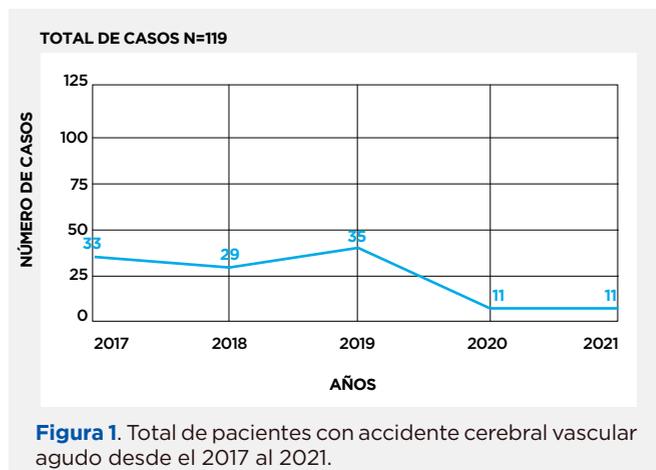


Figura 1. Total de pacientes con accidente cerebrovascular agudo desde el 2017 al 2021.



Figura 2. Total de pacientes con accidente cerebral isquémico agudo desde el 2017 al 2021.

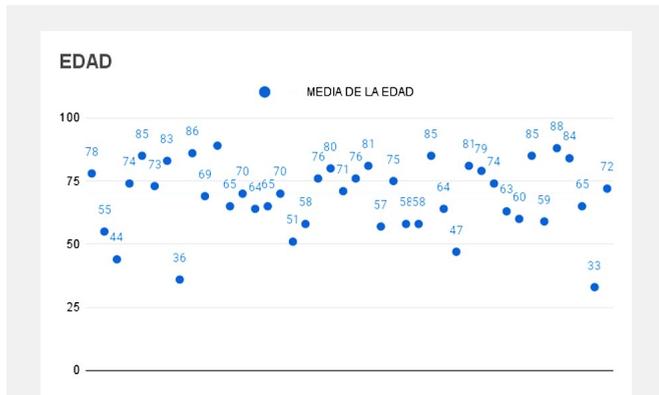


Figura 5. Edad medio de los casos de accidente cerebral isquémico agudo desde el 2017 al 2021.

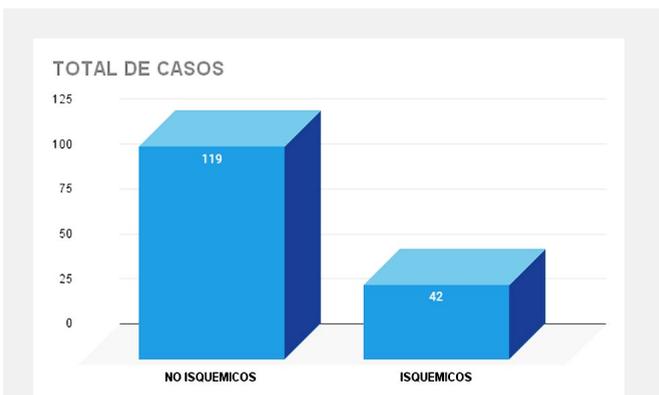


Figura 3. Total de de pacientes con accidente cerebral isquémico por años desde el 2017 al 2021

Sobre el tiempo de enfermedad, se obtuvieron rangos muy dispersos, por lo que se dividió en dos grupos de los cuales el 85% (N=36) no se encontraba en ventana para trombólisis, solo el 15% (N=6) se encontraba en tiempo adecuado, de estos solo un paciente fue candidato a trombólisis de emergencia, la cual se realizó en el tiempo adecuado con un resultado favorable y sin complicaciones. (Figura 6)

De este total de pacientes con accidente cerebral isquémico agudo se encontró que solo el 33.3% (N=14) eran del sexo femenino, Figura 4 la edad media encontrada fue en el rango de los 65 a 70 años. (Figura 5)

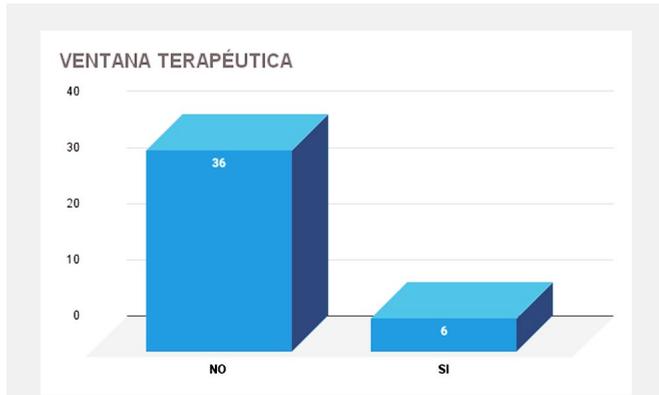


Figura 6. Pacientes en ventana terapéutica para fibrinolisis por accidente cerebral isquémico

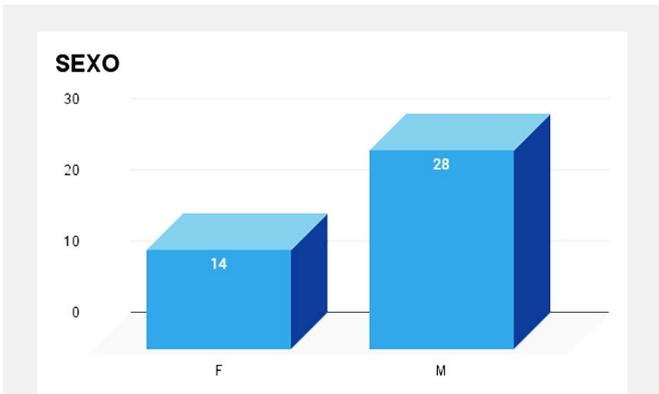


Figura 4. Casos de accidente cerebral isquémico agudo según sexo desde el 2017 al 2021.

Discusión

La American Heart Association realizó un update en el año 2019 donde se presentan las ventanas terapéuticas para el manejo exitoso del accidente cerebral isquémico con lo que se obtiene una mejoría clínica hasta del cien por ciento en los pacientes,⁷ también se incluyó en el ACLS desde el 2016 como una de las patologías para manejo inmediato en Emergencia, indicando un algoritmo para su diagnóstico oportuno y manejo.⁸

Los accidentes cerebro vasculares son muy estudiados ya que se encuentran relacionadas con el envejecimiento poblacional, dándose principalmente en países con mayor desarrollo, en los cuales se observa que el número de casos será mayor al doble,⁹ en el caso de nosotros vimos una caída del número de casos ya que tuvimos el impacto de la pandemia a partir del año 2020 en adelante.

La escala más utilizada y recomendada por la American Heart Academy (AHA) nivel intrahospitalario es la escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), la cual fue creada con el fin de conocer la severidad del cuadro neurológico, así como también puede ser utilizada para el manejo terapéutico,⁸ durante la revisión de las historias clínicas se observa que no todas utilizan esta escala como referencia, lo cual no permite realizar comparaciones directas entre los casos.

Todos nuestros pacientes contaron con estudios iniciales de tomografía de emergencia seguidos de resonancia magnética por difusión para mayor caracterización del evento, estudios recomiendan que todo paciente con sospecha diagnóstica debe contar con una imagen para confirmar el diagnóstico, la tomografía es el estudio de elección inicial, incluso tres horas después de iniciado el evento se pueden ver cambios en una tomografía,¹⁰ la resonancia magnética por otro lado en las secuencias de difusión tiene una mayor sensibilidad para la detección de signos tempranos, no es recomendado su uso de primera línea por su mayor costo y menor acceso, aunque tiene ventajas sobre la tomografía por no emitir radiación.¹¹

Con relación a la trombólisis farmacológica tiene evidencia que su máxima efectividad se da si es administrada dentro de las tres primeras horas; sin embargo, la ventana terapéutica se extiende hasta las 4,5 horas posterior a un evento cerebrovascular, habiendo demostrado una gran mejoría sintomatológica, aunque aumenta el riesgo de sufrir eventos hemorrágicos. Los pacientes deben ser seleccionados cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, si el paciente cumple criterios para iniciar la terapia esta no debe ser retrasada.^{8,12} De

nuestra revisión solo seis pacientes se encontraban en tiempos menores a 4,5 horas y solo uno cumplió criterios para realizarse la trombólisis.

La dosis usada de Alteplase es de 0.9mg/Kg, máximo 90mg en 60 minutos, iniciando con un bolo del 10% de la infusión en el primer minuto.^{13,14}

Se realizó la única trombólisis en el Servicio de Emergencia, en el periodo de 5 años, en un paciente de 74 años que ingresa con un tiempo de enfermedad de 3 horas, manifestando afasia y hemiplejía derecha al ingreso con una escala de NIHSS calculada en 20 puntos, a los 30 minutos se obtiene tomografía cerebral que informa signos isquémicos en recorrido de arteria cerebral media. Se realiza la interconsulta al servicio de neurología para inicio de trombólisis con Alteplase, en este caso se uso una dosis de 0.6mg/Kg, iniciándose con un bolo de 7.2mg y continuando con una infusión de 40.8mg en 1 hora. Terminado el procedimiento, en Unidad de Shock Trauma, paciente inicia movilidad en hemicuerpo derecho de manera paulatina, no se observan complicaciones; es hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos para monitoreo. Al tercer día paciente es dado de alta con controles tomográficos sin complicaciones hemorrágicas, con escala de NIHSS en 2 puntos, presentando una leve disartria.

Dentro de las 24 horas se debe obtener un nuevo estudio de imágenes posterior al tratamiento antes de iniciar antiagregantes para descartar una transformación hemorrágica, la cual aparece en más del 9% de casos, teniendo en cuenta que si se observa sangrado se debe suspender e iniciar crioprecipitado, o ácido tranexámico más un estudio de imágenes de inmediato.¹⁵

La calidad de vida de los pacientes después de un accidente cerebro vascular dependen directamente del diagnóstico y tratamiento precoz, el retraso de la evaluación es la principal causa de exclusión para el inicio de tratamiento fibrinolítico;¹⁵ el manejo descrito, nos muestra que un diagnóstico precoz y adecuado puede evitar secuelas y mayor costo de las atenciones posteriores al evento cerebro vascular isquémico agudo.

En el caso de los pacientes que no recibieron trombólisis, se mantuvieron con terapia física y rehabilitación, presentado en más del 90% secuelas motoras, tres pacientes tuvieron la necesidad de uso de traqueostomía y sonda nasoyeyunal.

Conclusiones

En conclusión, esta revisión nos hace reconocer que aún existen dificultades en la aplicación de un protocolo estandarizado, para el manejo del accidente cerebral isquémico agudo, en el Servicio de Emergencia. Así mismo se observa que el desconocimiento de la población, sobre los síntomas precoces del accidente cerebral isquémico agudo y la identificación de estos, que se traduce en una llegada tardía a los servicios de emergencia, perdiendo así la posibilidad de un manejo precoz con el fin de evitar las secuelas.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por las autoras.

Correspondencia:

Geraldine Elsa Villegas Jara
Asoc. Luis Felipe de las Casas Mz F Lt 15.
San Juan de Miraflores, Lima - Perú.

E-mail: geral.villegas30@gmail.com

Bibliografía

1. A. Plana Blanco, y M. González Touya. Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia, Patología Neurológica. Capítulo 25, 680-686. 2019.
2. Rodríguez, R. Calvo; Moyano, R. Valverde. Publicado January 1, 2021. © 2021.
3. Thomas Truelsén, Stephen Begg, Colin Mathers, The global burden of cerebrovascular disease, WHO- Cerebrovascular disease 2000.
4. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. Univ Médica. 2019;60(3):1-17.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. Stroke . 2018;49(3):e46-110.
6. Goldstein, Larry B. Publicado January 1, 2021. © 2021.
7. ACLS advanced Cardiac Life Support (2016) (PDF) Dr. Karl [Internet]. UnitedVRG. 2018 Disponible en: <https://unitedvrg.com/2018/06/17/acls-advanced-cardiac-life-support-2016-pdf/>
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 update to the 2018 guidelines.
9. Organización Mundial de la Salud. Accidente cerebrovascular. Ginebra: OMS; 2017 Disponible en: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/es/
10. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Incidence rate of stroke in Peru. Rev Peru Med Exp Salud Publica 202138(3):399-405. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172646342021000300399&script=sci_arttext
11. Benavides, P; Sánchez, L; Álvarez P; Manzano, V; Zambrano, D. Diagnóstico, imagenología y accidente cerebrovascular. Enferm Inv (Ambato) [En Internet]. 2018; 3(Sup.1):77-83 <https://doi.org/10.29033/ei.v3sup1.2018.16>
12. Gallego, J. Protocolo de tratamiento del ictus isquémico en fase aguda. Medicine. 2019; 70(12): 4130 - 4137. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.007>
13. Tadi, P; Lui, F. Acute Stroke (Cerebrovascular Accident) In: StatPearls 2019 Ene. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369>].
14. García Jurado P, Roldán Romero E, Pérez Montilla M, Valverde Moyano R, Bravo Rey I, Delgado Acosta F, Bravo-Rodríguez F. Incidencia, pronóstico y predicción de la transformación hemorrágica tras el tratamiento revascularizador del ictus. Neurología. 2018 06;. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.002>.
15. Romero Cortés I, Guzmán Morales AG, Islas Ruz FG. Trombólisis exitosa en la enfermedad cerebrovascular: reporte de un caso. Rev Sanid Milit 2018 72(5-6):359-6 http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400359.

Evaluación de la turbinoplastia inferior por radiofrecuencia en pacientes con obstrucción nasal sintomática

Evaluation of radiofrequency lower turbinoplasty in patients with symptomatic nasal obstruction.

Esmeralda Rosario Solier-De La Cruz ¹, Diana Mamani-Acuña ², Juan Carlos Marcos-Enríquez ³

RESUMEN

Introducción: Las molestias nasales se encuentran entre las razones más comunes de visitas a la consulta otorrinolaringológica, siendo la obstrucción nasal la más frecuente. La hipertrofia de cornetes independientemente de su génesis puede generar obstrucción nasal subjetiva por lo que no es suficiente un tratamiento médico y es necesario el tratamiento quirúrgico. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la turbinectomía inferior por radiofrecuencia en los pacientes con obstrucción nasal en base a la disminución de los síntomas. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo de los pacientes atendidos en el servicio de otorrinolaringología de Clínica Internacional de la Sede San Borja entre el período enero a diciembre 2021; con diagnóstico de obstrucción nasal subjetiva y que fueron sometidos a turbinectomía por radiofrecuencia; se evaluó datos demográficos como edad y género, la obstrucción nasal subjetiva preoperatoria y postoperatoria se evaluó mediante la escala de NOSE Y SNOT-22. **Resultados:** Un total de 79 pacientes fueron incluidos, 36 (46.6%) fueron del sexo femenino y 43 (54.4%) de sexo masculino, la edad promedio fue 36.72 años (DE 10.65), la valoración preoperatoria de NOSE fue de 66.8 ± 19.27 y la valoración post operatoria fue de 8.48 DS(3.23) y 0.57 DS (1.59) a los 3 y 6 meses respectivamente; la valoración de SNOT-22 fue de 62.19 ± 12.69 y la valoración post operatoria fue de 9.94 DS(3.29) y 0.67 DS (1.9) a los 3 y 6 meses respectivamente. La diferencia de medias entre el preoperatorio y a los 3 y 6 meses fue de 58.35 y 66.26 respectivamente para el cuestionario de NOSE, mientras que para el cuestionario de SNOT-22 la diferencia de medias entre el preoperatorio y el post operatorio a los 3 y 6 meses fue de 52.25 y 61.51 respectivamente. En ambos casos la diferencia de medias fue significativa con $p < 0.001$. **Conclusión:** La turbinoplastia inferior con radiofrecuencia ofrece buenos resultados postoperatorios en pacientes con obstrucción nasal subjetiva.

Palabras clave: turbinoplastia, turbinoplastia inferior, turbinoplastia inferior por radiofrecuencia, obstrucción nasal, cuestionario NOSE, cuestionario SNOT-22.

ABSTRACT

Introduction: Nasal discomfort is among the most common reasons for visits to the ENT clinic, with nasal obstruction being the most common. Turbinate hypertrophy, regardless of its genesis, can generate subjective nasal obstruction, so medical treatment is not sufficient and surgical treatment is necessary. **Objective:** To assess the efficacy of radiofrequency inferior turbinectomy in patients with nasal obstruction based on symptom reduction. **Materials and Methods:** An analytical, longitudinal, retrospective study of the patients treated in the otorhinolaryngology service of the International Clinic of the San Borja Headquarters was carried out between the period January to December 2021, with a diagnosis of subjective nasal obstruction and who underwent radiofrequency turbinectomy; demographic data such as age and gender were evaluated, subjective preoperative and postoperative nasal obstruction was evaluated using the NOSE and SNOT-22 Questionnaire. **Results:** A total of 79 patients were included, 36 (46.6%) were female and 43 (54.4%) were male, the average age was 36.72 years (SD 10.65), the preoperative NOSE assessment was 66.8 ± 19.27 and the Postoperative assessment was 8.48 SD(3.23) and 0.57 SD(1.59) at 3 and 6 months respectively; the SNOT-22 score was 62.19 ± 12.69 and the postoperative score was 9.94 SD(3.29) and 0.67 SD(1.9) at 3 and 6 months respectively. The mean difference between the preoperative and at 3 and 6 months was 58.35 and 66.26 respectively for the NOSE questionnaire, while for the SNOT-22 questionnaire the mean difference between the preoperative and postoperative at 3 and 6 months was 52.25 and 61.51 respectively. In both cases the difference in means was significant with $p < 0.001$. **Conclusion:** Radiofrequency turbinate reduction offers good postoperative results in patients with subjective nasal obstruction.

Keywords: turbinoplasty, lower turbinoplasty, radiofrequency lower turbinoplasty nasal obstruction, NOSE questionnaire, SNOT-22 questionnaire.

¹ Médico Otorrinolaringólogo de la Clínica Internacional sede San Borja, Lima - Perú.

² Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú.

³ Asesor estadístico. Cirujano del Servicio de Cirugía de Páncreas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú.

Citar como: Solier-De la Cruz E, Mamani-Acuña D, Marcos-Enriquez J. Evaluación de la turbinoplastia inferior por radiofrecuencia en pacientes con obstrucción nasal sintomática. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 13-20. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.203](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.203)

Recibido: 13/11/2023 **Aprobado:** 15/01/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La obstrucción nasal, la congestión y otros síntomas nasales son quejas comunes en la práctica otorrinolaringológica,¹ alcanzando una prevalencia del 26,7%.² Existen numerosas causas de obstrucción nasal debido a la compleja anatomía de la nariz y los senos paranasales, así como también a la fisiología del flujo de aire normal a través de la nariz.¹ La pared nasal lateral consta de los cornetes superior, medio, inferior y supremos (no constantes necesariamente), siendo estructuras eréctiles compuestas de mucosa y hueso esponjoso, recubiertas de membrana mucosa, su función es calentar, humedecer y filtrar el aire inspirado antes de su paso a los pulmones.¹ Estas estructuras aumentan de volumen o se contraen con los cambios de temperatura, humedad, exposición a alérgenos y perturbaciones emocionales.¹

Entre las causas más comunes de obstrucción nasal se encuentra la hipertrofia de cornetes inferiores, la cual se da en gran parte de los casos por rinitis alérgica o vasomotora.² La hipertrofia de cornetes aislada sin compromiso del septum nasal es una importante causa de insuficiencia ventilatoria nasal.³

La forma estructural del cornete inferior es intrincadamente ligada a su función fisiológica. Se compone de un marco óseo esponjoso debajo de tejidos blandos, específicamente epitelio respiratorio.⁴ La estructura plegada de los cornetes inferiores puede aumentar el área de la superficie mucosa de la cavidad nasal hasta 200 cm cuadrados, la mucosa consta de epitelio cilíndrico pseudoestratificado (respiratorio), donde se encuentran principalmente columnas de células ciliadas que mueven mecánicamente las partículas de la mucosa, células caliciformes que generan secreciones que cubren el epitelio y células basales que pueden diferenciarse si es necesario.⁴ Seguido a la mucosa se encuentra la submucosa donde se ubican los mediadores inflamatorios nasales, glándulas generadoras de secreciones nasales y el complejo sistema nervioso autónomo que controla la función nasal.⁴

Camacho et al.⁵ clasificaron los cornetes inferiores

según su tamaño en cuatro grados, en función de su posición en el espacio total de la vía respiratoria nasal, cuando el cornete inferior ocupa del 0 al 25% del espacio de la vía aérea total, es el grado 1, el grado 2 es del 26% al 50%, el grado 3 es del 51% al 75%, y el grado 4 es del 76% al 100%.

La evaluación de un paciente con síntomas nasales implica una historia detallada (en busca de antecedentes familiares y personales), un examen físico que se inicia con la rinoscopia anterior y adicionalmente puede involucrar una endoscopia nasal o imágenes de diagnóstico como la tomografía computarizada (TC).⁶ La TC es un método de diagnóstico valioso para determinar la participación ósea y/o parenquimatosa del cornete en la obstrucción y la presencia de cambios anatómicos de cornetes medios como paradójales o bullosos, además de mostrarnos el compromiso de los senos paranasales y del septum nasal si lo hubiera.³ Además, se puede emplear múltiples cuestionarios subjetivos, como la Escala Visual Análoga para Obstrucción Nasal (ON-EVA) y Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE), ambos instrumentos son simples y de fácil aplicación.⁷ El Sino-Nasal Outcome Test de 22 indicadores (SNOT-22) es un cuestionario de auto aplicación, derivado de la modificación del SNOT-20, tiene como ventaja además de evaluar la sintomatología nasosinusal, contempla al individuo en forma integral con las repercusiones físicas, funcionales y emocionales que le generan enfermedad.⁸

En algunos casos esta patología puede ser tratada con corticoides intranasales y/o antihistamínicos; sin embargo, muchas veces falla la terapia médica porque ocurre inflamación crónica, dilatación de sinusoides venosas y fibrosis, recurriendo a las técnicas de reducción quirúrgica.² Se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas con la finalidad de incrementar el flujo aéreo de la vía respiratoria nasal, y se clasifican según la preservación o no de la mucosa medial del cornete inferior.⁹ Entre estas técnicas tenemos la Turbinectomía Convencional, Turbinectomía con Láser, Crioturbinectomía y la Turbinectomía con Electrocauterio diseñadas a no preservar la mucosa; mientras que la Turbinoplastia

Convencional, Turbinoplastia con Microdebridador, Turbinoplastia con Coblación, Turbinoplastia con Radiofrecuencia y la Turbinoplastia con Ultrasonido si conservan la mucosa del cornete.¹⁰

La Turbinoplastia con Radiofrecuencia es una técnica sencilla y rápida que se basa en la producción de energía térmica la cual induce una agitación iónica con vaporización a nivel celular en los tejidos, estos procesos desarrollan un tejido cicatricial en la capa submucosa que causa daño a las estructuras vasculares y glandulares que conducen a fibrosis, prevención del nuevo crecimiento y una cantidad reducida de IgE y eosinófilos presentes en la mucosa nasal.^{11,12} Además, el alivio en la rinitis alérgica y en la rinitis no alérgica podría atribuirse a la destrucción de las ramas del nervio nasal posterior, que juega un papel importante en estornudos e hipersecreción.¹³ Comparado con el tradicional electrocauterio, que calienta los tejidos a temperaturas de 400–600°C, la radiofrecuencia mantiene temperaturas entre 60 y 90°C con significativamente menos disipación de calor.¹²

En Clínica Internacional se utilizan diversas técnicas para el manejo de los pacientes con obstrucción nasal subjetiva, siendo una de ellas la turbinoplastia con radiofrecuencia, por tal motivo el objeto del presente trabajo es evaluar si la turbinectomía con radiofrecuencia mejora los síntomas subjetivos de los pacientes con obstrucción nasal.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio longitudinal, analítico y retrospectivo, donde se tomaron en cuenta a todos los pacientes sometidos a turbinoplastia del cornete inferior por radiofrecuencia en el servicio de Otorrinolaringología de Clínica Internacional de la Sede San Borja entre el periodo de enero a diciembre del 2021. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, diagnóstico de obstrucción nasal secundaria a hipertrofia de cornetes inferiores, estudio tomográfico positivo para obstrucción nasal secundaria a hipertrofia de cornetes inferiores de cualquier grado sin desviación septal y aquellos que no mostraron mejoría en los síntomas con el tratamiento médico por lo menos seis meses previos a la cirugía. Se excluyeron a aquellos pacientes con antecedente

de patología nasosinusal tratados quirúrgicamente, aquellos intervenidos quirúrgicamente por otras patologías de cornete inferior, aquellos sin control post operatorio, así como pacientes con alteraciones psiquiátricas o que estén bajo tratamiento con psicofármacos y aquellos pacientes que no cuenten con historia clínica completa. Para la valoración subjetiva de la obstrucción nasal se utilizó el cuestionario NOSE, el cual fue validada y adaptada al idioma español,¹⁴ dicho cuestionario consistió en 5 ítems (congestión nasal, bloqueo u obstrucción nasal, dificultad para respirar a través de la nariz, dificultad para dormir e incapacidad para obtener suficiente aire a través de la nariz durante el ejercicio o esfuerzo) aplicados a los pacientes un mes antes de ser sometidos a la cirugía, y posteriormente a los tres y seis meses luego de la intervención quirúrgica. Cada de los ítems se valoró mediante una escala Likert del 0 al 4, siendo 0 “sin molestias” y 4 “severamente molesto”. El resultado obtenido fue multiplicado por 5 para hacer un puntaje total de 0 a 100 puntos. De manera que, a mayor puntaje peor sintomatología de obstrucción nasal. También se usó el cuestionario SNOT-22^{15,16} el cual es un cuestionario de calidad de vida para pacientes con patología nasosinusal, este cuestionario está compuesto de 22 preguntas que fue aplicado a los pacientes un mes antes de la cirugía, y a los tres y seis meses luego de la intervención quirúrgica, estas preguntas están divididas en cuatro sub escalas: síntomas rinológicos (ítems 1-5, 7 y 8) síntomas del oído y faciales (ítems 9-12), función del sueño (ítems 13 -15) y problemas psicológicos (ítems 17-22); cada pregunta se valoró mediante una escala de Likert de 0 a 5, donde 0 corresponde a “ningún problema” y 5 corresponde a “el peor problema posible”. El resultado se obtuvo de la suma de los puntajes obtenidos, variando de 0 a 110 puntos, mientras más altas las puntuaciones nos indica un mayor deterioro de la salud relacionada a rinosinusitis.

Se procedió a la selección de los registros de todos los sujetos de estudio, se realizaron los cálculos de frecuencia absoluta y relativa para los datos demográficos como sexo y grupo etario, los cálculos de las medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 28 (IBM Corporation,

Armonk, NY, USA). Se usó estadística descriptiva estándar, reportando media y desviación estándar para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Todos los datos no paramétricos se procesaron estadísticamente mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. En los casos de datos paramétricos, las muestras pareadas t-test y ANOVA de un factor.

La Unidad de investigación y docencia de Clínica Internacional aprobó el proyecto.

Resultados

Desde enero de 2021 a diciembre de 2021, fueron incluidos 79 pacientes. La edad estuvo comprendida entre los 20 y 68 años, siendo la edad media de 36.72 años con una DS=10,657; 43 pacientes fueron de sexo masculino (54.4 %) y 36 (45.6 %) fueron de sexo femenino. Al analizar las medias de las edades por sexo se obtuvo que la edad media para los varones fue de 38.26 años con una DS= 10.724, mientras que en las mujeres la edad media fue de 34.89 años con una DS=10.427, se aplicó la prueba de t de student para diferencia de medias dando como resultado que no existe diferencia significativa entre las medias de las edades de ambos grupos con $p=0.163$. Los datos demográficos cuantitativos y cualitativos fueron presentados en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Datos demográficos de los pacientes sometidos a turbinectomía por radiofrecuencia

| Parámetro | Nº (%) | P-value ^a |
|-------------------|---------------|----------------------|
| Nº Pacientes | 79 | |
| Edad Media (DS) | 36,72 (10,65) | |
| Sexo | | |
| Masculino, Nº (%) | 43 (54,4) | |
| Femenino, Nº (%) | 36 (45,6) | |
| Edad Media (DS) | | |
| Masculino | 38,26 (10,72) | NS |
| Femenino | 34,89 (10,43) | NS |

DS: Desviación estándar.

^a Test t de student.

Al realizar el estudio del cuestionario de NOSE se observó que el puntaje promedio antes del procedimiento quirúrgico fue de 66.84 puntos con una DS=19.268, siendo el valor mínimo obtenido 25 y el máximo 100. (**Tabla 2**) Cuando se analiza el cuestionario NOSE en varones se encontró que el puntaje promedio fue de 65.35 con una DS=18.753,

mientras que en el sexo femenino la media fue de 68.61 con una DS=19.986, al realizar el análisis de diferencia de medias del cuestionario de NOSE entre sexos mediante la prueba de Anova de un factor se encontró que no hubo diferencia significativa entre las medias con un valor para $p=0.160$. (**Tabla 3**) El análisis de la media del cuestionario de NOSE a los tres meses de post operado fue de 8.48 puntos con una DS=3.238 y la valoración a los seis meses de post operado fue de 0.57 puntos con una DS=1.59. (**Figura 1**) Al realizar el análisis de diferencia de medias mediante la prueba de rango de Wilcoxon del cuestionario NOSE entre el pre operatorio y el post operatorio a los tres meses se encontró una diferencia de medias significativa con una $p<0.001$. Esa misma diferencia significativa se observó en el control post operatorio a los seis meses.

Tabla 2

Comparación de medias de los cuestionarios de NOSE y SNOT 22 pre y post operatorio

| Cuestionario | PRE QX Media ± DS | POST QX 3 MESES Media ± DS | POST QX 6 MESES Media ± DS | P-value ^b |
|-------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| NOSE | | | | |
| (0 a 100 puntos) | 66,84 (19,278) | 8,48 (3,238) | 0,57 (1,599) | <0,001 |
| SNOT 22 | | | | |
| (0 a 110 puntos) | 62,19 (12,697) | 9,94 (3,299) | 0,67 (1,906) | <0,001 |

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation

SNOT 22: Sino-nasal Outcome Test

^b Prueba de rango de Wilcoxon.

Tabla 3

Comparación de medias entre cuestionarios de NOSE y SNOT 22 pre y post operatorio por sexo.

| Parámetro | MASCULINO | FEMENINO | P-value ^c |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| NOSE Media (DS) | | | |
| Pre quirurgico | 65.35 (18.753) | 68.61 (19.986) | 0.457 |
| 3 meses post qx | 8.02 (3.474) | 9.03 (2.883) | 0.171 |
| 6 meses post qx | 0.35 (1.289) | 0.83 (1.890) | 0.181 |
| SNOT-22 Media (DS) | | | |
| Pre quirurgico | 62.26 (12.917) | 62.11 (12.610) | 0.960 |
| 3 meses post qx | 9.47 (3.390) | 10.50 (3.140) | 0.166 |
| 6 meses post qx | 0.44 (1.652) | 0.94 (2.164) | 0.246 |

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation. Escala de 0 a 100

SNOT 22: Sino-nasal Outcome Test. Escala de 0 a 110

^c Prueba de ANOVA de un factor.

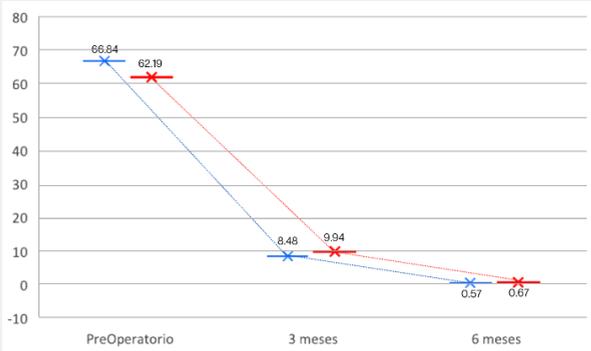


Figura 1. Comparación de medias de los cuestionarios de NOSE y SNOT 22 pre y post operatorio de 3 meses y 6 meses
 NOSE ----x----
 SNOT-22 ----x----

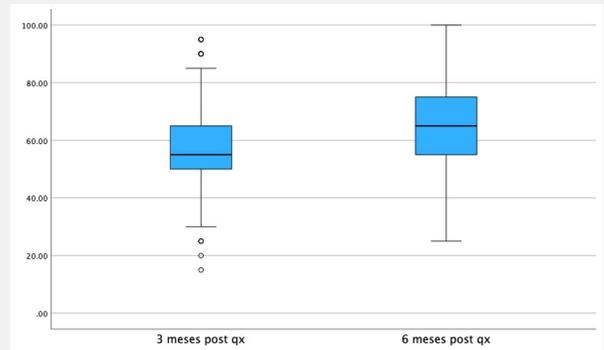


Figura 2. Comparación de la diferencia de medias del cuestionario NOSE entre el preoperatorio y post operatorio de 3 meses y 6 meses. $p < 0.001$ ^b
^b Prueba de rango de Wilcoxon.

Para poder determinar la magnitud del tratamiento en el tiempo se realizó un análisis de diferencia de medias entre los valores pre operatorios y post operatorios a los 3 y 6 meses, encontrando que el promedio de la diferencia de medias a los 3 meses de tratamiento fue de 58,35 (DS=19,33) y a los seis meses de tratamiento fue de 66,27 (DS=18,48); al realizar el análisis de la diferencia de medias de estas dos medidas mediante la prueba de rango de Wilcoxon se encontró una diferencia de medias significativa con una $p < 0.001$. (Tabla 4 y Figura 2)

Al aplicar el cuestionario SNOT-22 se encontró que el puntaje promedio antes del procedimiento quirúrgico fue de 62.19 puntos con una DS=12.697, siendo el valor mínimo obtenido 36 y el máximo 85. Cuando se analiza el cuestionario SNOT-22 en varones se encontró que el puntaje promedio fue de 62.26 con una DS=12.917, mientras que en el sexo femenino la media fue de 62.11 con una DS=12.61, al realizar el análisis de diferencia de medias del cuestionario de SNOT-32 teniendo en cuenta el sexo mediante la prueba de Anova de un factor se encontró que no hubo diferencia significativa entre las medias con un valor para $p = 0.96$. El análisis de la media a los tres meses de post operado fue de 8.94 puntos con una DS=3.299 y la valoración a los seis meses de post operado fue de 0.67 puntos con una DS=1.906. Al realizar el análisis de diferencia de medias del cuestionario SNOT-22 mediante la prueba de rango de Wilcoxon entre el preoperatorio y a los tres meses de post operatorio se encontró una diferencia de medias significativa con una $p < 0.001$, dichos hallazgos también se evidenciaron cuando se analizó de diferencia de medias a los seis meses de tratamiento con una $p < 0.001$. (Tablas 2 y 3)

Tabla 4

Cambios en la escala de NOSE y SNOT-22 durante el seguimiento post operatorio

| Diferencia de medias | NOSE Media (DS) | SNOT-22 Media (DS) |
|----------------------|-----------------|--------------------|
| Pre quirurgico | 65.35 (18.753) | 68.61 (19.986) |
| Diferencia de medias | | |
| 3 meses post qx | 58.354 (19.327) | 52.253 (13.316) |
| 6 meses post qx | 66.265 (18.475) | 61.519 (12.094) |
| P-Value ^b | <0.001 | <0.001 |

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation

SNOT 22: Sino-nasal Outcome Test

^b Prueba de rango de Wilcoxon.

Para poder corroborar la magnitud del tratamiento a lo largo del tiempo se realizó también un análisis de diferencia de medias entre los valores pre operatorios y post operatorios a los 3 y 6 meses, encontrando que el promedio de la diferencia de medias a los 3 meses de tratamiento fue de 52,25 (DS=13,31) y a los seis meses de tratamiento fue de 61,52 (DS=12,09); al realizar el análisis de la diferencia de medias de estas dos medidas mediante la prueba de rango de Wilcoxon se encontró una diferencia de medias significativa con una $p < 0.001$. (Tabla 4 y Figura 3)

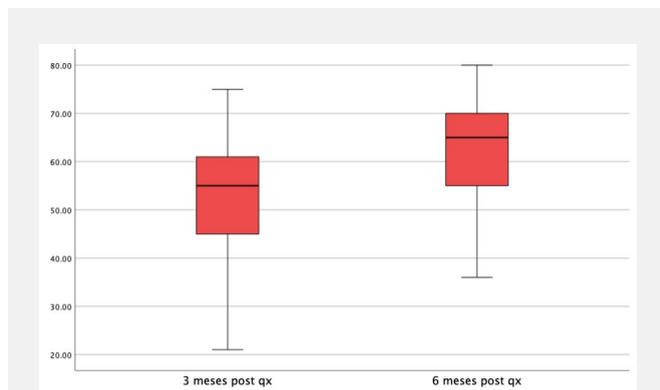


Figura 3. Comparación de la diferencia de medias del cuestionario SNOT-22 entre el pre operatorio y post operatorio de 3 meses y 6 meses. $p < 0.001$ ^b
^b Prueba de rango de Wilcoxon

Discusión

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de la turbinoplastia inferior con radiofrecuencia en aquellos pacientes con hipertrofia de cornetes que fracasaron al tratamiento médico, utilizando para dicha evaluación dos escalas: NOSE y SNOT-22.

Ambas escalas fueron aplicadas a los pacientes en tres momentos, en el pre operatorio, a los tres meses de operados y a los seis meses de operados.

Al evaluar a los pacientes mediante la escala de NOSE se encontró que el valor promedio en el pre operatorio fue de 66.84 puntos, mientras que las valoraciones promedio del post operatorio fue de 8,48 puntos a los tres meses y 0,57 puntos a los seis meses. Lo cual indica un efecto positivo del tratamiento quirúrgico, el cual se mantiene a lo largo de los seis meses de seguimiento, e inclusive aumentando dicha mejora a lo largo del tiempo, demostrando la eficacia del tratamiento por radiofrecuencia para esta patología, lo cual se corrobora al realizar el análisis de diferencia de medias.

Estos resultados se ven ratificados cuando se aplica la escala de SNOT-22, obteniendo datos similares a los tres y seis meses de seguimiento en relación a la eficacia del tratamiento quirúrgico, así como también en el aumento de la mejoría clínica.

Zhang y col.¹³ realizó una revisión sistemática que incluyó 62 estudios prospectivos, en el cual evaluó

distintas técnicas para el manejo de obstrucción nasal secundaria a hipertrofia de cornetes, utilizando para ello una escala analógica visual (EVA) siendo 0 como ausencia de síntomas y 10 como los síntomas más graves, divididos en dominios específicos como obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal. El modelo de efectos aleatorios demostró una mejora significativa en todas las técnicas usadas, incluidas turbinectomía por radiofrecuencia (TRF), turbinectomía asistida por microdebridador (TAMD), turbinectomía clásica con acero frío y turbinectomía con diatermia, siendo los dominios en los que se ven mejores resultados la obstrucción nasal y la rinorrea, mostrando mejoras de 5,24 puntos y 3,79 puntos respectivamente, dicha mejora esta expresada en diferencia de medias (entre valor basal y el control). Para los estudios que compararon directamente dos técnicas, se evidenció una mayor mejoría en la obstrucción nasal para los tratados con TAMD en comparación con TRF expresados en diferencia de medias (4,81 vs 2,64) sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,09$). Los resultados para los estudios de TRF y TAMD se estratificaron según la duración del seguimiento, para la TRF los puntos de tiempo más tempranos (seguimiento de 3 a 6 meses y de 6 a 8 meses) mostraron una diferencia significativa en la EAV para obstrucción nasal en comparación de un seguimiento más largo de 1 a 5 años. Si bien los resultados posteriores al procedimiento mejoraron significativamente desde el inicio en todos los puntos de tiempo, se observó una recurrencia progresiva de los síntomas de obstrucción nasal con un seguimiento más prolongado para la TRF (la media ponderada de EAV aumentó de 3,02 a 3,14 a 3,68). Para la TAMD, se observó una diferencia significativa al comparar 3 a 6 meses de seguimiento con 1 a 5 años de seguimiento, con peores calificaciones de obstrucción en un tiempo de seguimiento más prolongado (media ponderada de EAV de 1,68 a 2,53). Concluyendo que todas las técnicas muestran un beneficio para el manejo de la obstrucción nasal, siendo el máximo beneficio dentro del primer año.

Un estudio prospectivo aleatorizado realizado por Harju y Col.¹⁷ en donde se incluyó 78 pacientes, cuyo objetivo fue comparar los efectos a largo plazo de la ablación por radiofrecuencia (25 pacientes), la

turbinoplastia inferior asistida por microdebridamiento (25 pacientes) y las técnicas con láser diodo (28 pacientes) en pacientes con obstrucción nasal secundario a hipertrofia de cornetes usando para la comparación una escala analógica visual y el cuestionario del inventario de estado de salud de Glasgow (GHSI). El seguimiento se hizo a los 3 meses y a los 3 años. Las tres técnicas mejoraron la puntuación de la EAV para la gravedad de la obstrucción nasal, tanto a los 3 meses como a los 3 años. La TRF mostró una diferencia de medias de 4,6 a los 3 meses, y de 3,4 a los 3 años. Al analizar la mejoría de la TRF usando GHSI se encontró un cambio en la media de 13 puntos a los 3 meses y de 14,4 a los 3 años. Por lo tanto las tres técnicas mostraron una mejoría de la obstrucción nasal tanto a los 3 meses como a los 3 años.

Otro estudio realizado por Türk y Col.¹⁸ en donde incluye un total de 59 pacientes entre 18 y 67 años de edad (media 37±13), en su estudio divide a la población en dos grupos: uno con diagnóstico de rinitis alérgica (n=23; grupo 1) y el otro grupo de pacientes con rinitis no alérgica (n=36; grupo 2); ambos grupos fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia del cornete inferior, demostrándose que la radiofrecuencia parece ser una opción de tratamiento efectiva y segura para la hipertrofia de cornetes inferiores de pacientes tanto con rinitis alérgica y como no alérgica; así como también proporciona una mejor percepción en la disminución de todos los síntomas nasales en pacientes con rinitis alérgica y no alérgica.

Un estudio prospectivo, randomizado y ciego,¹⁹ donde incluyeron 86 pacientes con obstrucción nasal por hipertrofia de cornetes inferiores, de los cuales 44 pacientes fueron intervenidos mediante ablación por radiofrecuencia y 42 fueron sometidos a turbinoplastia quirúrgica, determinaron una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones EAV entre ambos grupos al tercer mes posoperatorio en términos de obstrucción nasal ($p = 0,0002$) y cefalea ($p=0,0001$), al sexto mes en términos de secreciones nasales ($p=0.007$), y al final del año en cuanto a estornudos ($p=0.023$), concluyendo que la turbinectomía por radiofrecuencia es más efectiva que la turbinoplastia quirúrgica en el tratamiento de la obstrucción nasal.

Amhimmid y col.²⁰ realizaron un estudio para evaluar los resultados y la evolución de la TRF versus la turbinectomía endoscópica, incluyendo 17 pacientes para cada grupo. Se encontró que ambas técnicas son efectivas mejorando la obstrucción nasal siendo mayor la mejoría en TRF, la rinorrea y los estornudos, sin embargo, la TRF mostró menor sangrado post operatorio y menos formación de costras, concluyendo ambos métodos son exitosos, sin embargo, la TRF más efectiva para aliviar la obstrucción nasal que la turbinoplastia endoscópica con poco sangrado postoperatorio y menos formación de costras y dolor.

Conclusiones

Este estudio demuestra que la turbinoplastia inferior con radiofrecuencia ofrece buenos resultados postoperatorios en pacientes con obstrucción nasal subjetiva, disminuyendo los síntomas según los puntajes de los cuestionarios NOSE y SNOT-22. Dicho efecto se mantiene en el tiempo, obteniendo el mejor resultado a los 6 meses de la cirugía.

Sin embargo es necesario la realización de estudios controlados aleatorios con un diseño más riguroso que evalúen la función de la cirugía de cornetes inferiores para la obstrucción nasal de la rinitis alérgica después del fracaso del tratamiento médico, en la cual se puede medir la resistencia nasal, separar a los pacientes alérgicos de los pacientes no alérgicos, determinar el grado de obstrucción, evaluar la disminución en el uso de corticoides nasales en el post operatorio y ser lo suficientemente prolongados para poder determinar los resultados a largo plazo.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Esmeralda Rosario Solier De La Cruz
Avenida Guardia Civil 421
San Borja - Lima - Perú.

E-mail: esolierdelacruz@hotmail.com

Bibliografía

1. Wang M. Etiologies of nasal symptoms: An overview. In: UpToDate, Corren J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed December 2022).
2. Silva P, Vicencio D, Veloz M, et al. Hipertrofia de cornetes inferiores: Revisión sobre técnicas quirúrgicas actuales. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2020; 80: 218-225.
3. Barbón J, Barbón C, Márquez C, et al. Nuestra experiencia y resultados en turbinoplastia de cornetes inferiores en pacientes intervenidos en el ISO. *REVISTA FASO AÑO 16 - N° 2 - 2009*.
4. Smith D, Brook C, Virani S. The inferior turbinate: An autonomic organ. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (6): 771-75.
5. Camacho, M.; Zaghi, S.; Certal, V.; Abdullatif, J.; Means, C.; Acevedo, J.; Liu, S.; Brietzke, S.E.; Kushida, C.A.; Capasso, R. Inferior turbinate classification system, grades 1 to 4: Development and validation study. *Laryngoscope* 2015, 125, 296-302.
6. Bhattacharyya N. Nasal obstruction: Diagnosis and management. In: UpToDate, Descheler D (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed December 2022).
7. Visconti Pilar, Saranz R, Lozano N, et al. Evaluación de la obstrucción nasal por métodos subjetivos y pico flujo inspiratorio nasal en niños y adolescentes con rinitis crónica. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):331-338.
8. Valdés C, Muñoz T, Barría T, et al. Validación de encuesta de calidad de vida "SNOT-22" en población chilena. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2020; 80: 425-433.
9. Abdullah B, Singh S. Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy: A Comprehensive Review of Current Techniques and Technologies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (7): 3441-65.
10. Maniaci A, Di Luca M, La Mantia I, Grillo C, Grillo CM, Privitera E, et al. Surgical Treatment for the Refractory Allergic Rhinitis: State of the Art. *Allergies*. 2021; 1(1): 48-62.
11. Brunworth J, Holmes J, Sindwani. Inferior turbinate hypertrophy: Review and graduated approach to surgical management. 2013. *Am J Rhinol Allergy* 27, 411-415; 2013. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3912.
12. Singh S., Shankar K., Gopalakrishnan S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. *Acta Otolaryngol*. 2017 Aug; 137(8): 856-861.
13. Zhang K, Pipaliya RM, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review of Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2023 Jan; 37(1): 110-122.
14. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, Guirao M, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Rhinology*. 2015; 53(2):176-80.
15. Valdés C, Muñoz T, Barría T, Bogado M, Ruz P, Cardemil F. et al. Validación de encuesta de calidad de vida "SNOT-22" en población chilena. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2020; 80 (4): 425-433.
16. Chi- Cauich IK, Castañeda-De León. Prueba SNOT-22 para valorar mejoría clínica en cirugía rinosinusal. *An Orl Mex*. 2021; 66 (2): 104-109.
17. Harju T, Numminen J. The Long-term Effect of Inferior Turbinate Surgery Techniques on Nasal Obstruction and Quality of Life. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022 Sep; 131(9): 933-940.
18. Türk B, Korkut A, Kaya K, et al. Results of radiofrequency ablation of inferior turbinate hypertrophy in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Sisli Etfal Hastan Punta Bul*. 2018; 52 (4): 296-301.
19. Bakshi SS, Shankar Manoharan K, Gopalakrishnan S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. *Acta Otolaryngol*. 2017 Aug; 137(8): 856-861.
20. Amhimmid, R. H., Amin, W. M. B., Mohamed, S. A. M., & Odabasha, A. E. Endoscopic Inferior Turbinoplasty Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Inferior Turbinate Hypertrophy. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022, 88 (1), 2561-2567.

Características histopatológicas y epidemiológicas de los pólipos vesiculares en la Clínica Internacional (agosto 2020 - diciembre 2023)

Histopathological and epidemiological characteristics of gallbladder polyps in the Clínica Internacional (august 2020 - diciembre 2023)

Alcides Esteban García-Ganoza ¹, César F. Huaroto-Landeo ¹, Maria Amalia Espinoza-Huamán ², Carolina Picasso-Arias ³, Kevin Nieto-Yrigoin ^{2,4}, Eduardo Agurto-Baca ^{2,4}, Juan Carlos Luna-Cydejko ⁵

RESUMEN

Introducción: El hallazgo de pólipos vesiculares se está volviendo cada vez más frecuente. Esta es una entidad potencialmente maligna que requiere detección temprana y un adecuado tratamiento por lo que el seguimiento periódico y la cirugía, cuándo está indicada, debe seguirse promoviendo. **Objetivo:** Describir las características histopatológicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pólipos vesiculares (PV) en la Clínica Internacional Sede San Borja. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, desde agosto del 2020 hasta diciembre del 2023, siendo nuestra unidad de análisis las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes con diagnóstico de pólipo vesicular según lo revisado en los informes de patología postoperatorios. Se realizó una recolección consecutiva no aleatoria de todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección y posteriormente se recolectaron las variables de edad, sexo, tipo histopatológico, presentación múltiple o única y tamaño del pólipo. **Resultados:** De las 2462 colecistectomías realizadas, 278 (11.3 %) tuvieron el diagnóstico de PV. De estos, el 90.6 % correspondieron a pólipos colesterolicos, 4.7 % a pólipos adenomiosomatosos, 3.4 % a pólipos adenomatosos y 1.3 % a pólipos tipo adenomas. La edad promedio del diagnóstico fue 45.1 años. **Conclusiones:** Las características histológicas y epidemiológicas de los casos de PV que se presentan en la Clínica Internacional Sede San Borja, son de pacientes con una edad promedio de 45 años, ligeramente más frecuente en mujeres, predominantemente de tipo colesterolósico. Se reporta la incidencia de pólipos tipo adenomas (neoplasias benignas) de un caso cada 14 meses .

Palabras clave: cirugía general; colecistectomía; pólipos.

ABSTRACT

Introduction: The finding of gallbladder polyps is becoming common. This is a potentially malignant entity that requires early detection and appropriate treatment, so periodic follow-up and surgery, when is indicated, should continue to be promoted. **Objective:** Describe the histopathological and epidemiological characteristics of patients diagnosed with gallbladder polyps at the Clínica Internacional Sede San Borja. **Material and Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted from August 2020 to December 2023, with a unit of analysis being the electronic medical records of all patients diagnosed with gallbladder polyps as reviewed in postoperative pathology reports. A consecutive collection of all patients who met the selection criteria was performed, and subsequently, variables of age, sex, histopathological type, multiple or single presentation, and polyp size were collected. **Results:** 70.6% of 2462 cholecystectomies performed, 278 (11.3%) were diagnosed with GP. Of these, 90.6% were cholesterol polyps, 4.7% were adenomyomatous polyps, 3.4% were adenomatous polyps, and 1.3% were adenoma-type polyps. The average age at diagnosis was 45.1 years. **Conclusions:** The histological and epidemiological characteristics of GP cases presented at the Clínica Internacional Sede San Borja have an average age of 45 years, slightly more frequent in women, predominantly cholesterol-type. The incidence of adenoma-type polyps (neoplasms) was one case every 14 months.

Keywords: general surgery; cholecystectomy; polyps.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima - Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima - Perú.

⁴ Médico Residente de Cirugía General de la Clínica Internacional, Lima - Perú.

⁵ Jefe del Servicio de Cirugía General de la Clínica Internacional Sede San Borja, Lima - Perú.

Citar como: García-Ganoza A, Huaroto-Landeo C, Espinoza-Huamán M, Picasso-Arias C, Nieto-Yrigoin K, Agurto-Baca E, Luna-Cydejko J. Características histopatológicas y epidemiológicas de los pólipos vesiculares en la Clínica Internacional (agosto 2020 - diciembre 2023). *Interciencia méd.* 2024;14(2): 21-28. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.204](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.204)

Recibido: 19/02/2023 **Aprobado:** 27/03/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

El pólipo vesicular (PV) se define como una protrusión de la mucosa de la vesícula biliar hacia el lumen.^{1,2} Es común hallarlos incidentalmente en exámenes de imágenes, o posterior a una colecistectomía en pacientes con colecistitis aguda o cólico biliar.¹⁻⁴ Estas lesiones, muchas veces benignas, son en su mayoría clínicamente insignificantes, siendo el riesgo de progresión maligna el mayor problema.⁵ La prevalencia de PV es 0.3% - 9.5%.⁴ Son más frecuentes en varones que en mujeres con un ratio de 1.15:1, comúnmente detectados a los 49 años de edad.⁴

Los PV se clasifican en pseudopólipos que son benignos y pólipos verdaderos que pueden tener comportamiento potencialmente maligno.²⁻⁴ Casi el 70% de los pólipos son pseudopólipos.⁶ Estos incluyen a los pólipos de colesterol, pólipos inflamatorios, adenomiomas y a los pólipos hiperplásicos. Los pólipos verdaderos incluyen a los adenomas y al adenocarcinoma.^{2,4}

Los pólipos de colesterol son el tipo más común de PV con una incidencia de 60% - 90%. Son pequeños, múltiples con un tamaño menor a 10 mm en diámetro y no poseen potencial maligno. El síndrome metabólico se encuentra relacionado al desarrollo de este tipo de pólipos.^{2,4} Los pólipos inflamatorios tienen una incidencia del 10%, son benignos, con un diámetro menor a 10 mm. Estos pólipos están asociados a la proliferación epitelial local secundaria a inflamación crónica, por lo que frecuentemente se asocian a colecistitis crónica. Los adenomas son tumores benignos con potencial premaligno. Generalmente son lesiones solitarias de 5-20 mm de diámetro. Microscópicamente pueden tener configuración tubular, papilar o túbulopapilar, siendo el

tipo tubular la configuración histológica más frecuente. La adenomiomatosis considerada una lesión precancerosa, constituye el 25% de los PV. Mayormente son pólipos solitarios localizados en el fondo de la vesícula biliar, y su incidencia aumenta con la edad.^{2,4}

El adenocarcinoma de vesícula biliar es una entidad rara con mal pronóstico cuando se diagnóstica en un estadio terminal. Ocupa el lugar número 20 en cuanto a muertes anuales a comparación de todos los tipos de cáncer en el mundo.^{2,4} Aproximadamente 178100 casos son reportados cada año con la mayor incidencia correspondiendo a Sudamérica y Asia. De acuerdo a la American Joint Committee on Cancer (AJCC), la supervivencia y el pronóstico se basan en el estadiaje de la enfermedad con un 80% de supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio 0 (carcinoma in situ) y 2% con enfermedad en estadio 4b.⁴

Los PV son usualmente asintomáticos y se hallan incidentalmente por ecografía.⁵ Tanto los pólipos benignos como los malignos tienen presentación clínica similar. Ocasionalmente se pueden presentar con síntomas gástricos inespecíficos como náuseas, vómitos, y dolor en hipocondrio derecho debido a obstrucción intermitente provocada por desprendimiento de fragmentos de colesterol de la mucosa. Raras veces, algunos pólipos grandes pueden obstruir el conducto cístico, causando colecistitis aguda o ictericia obstructiva.^{2,4} Los PV menores de 10 mm son considerados generalmente benignos. Sin embargo, algunos estudios han demostrado pólipos malignos menores de 10 mm.^{2,7} Es por ello que es importante identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de malignidad para una detección temprana y apropiada.^{2,4,7} Estos se encuentran recogidos en la

Tabla 1.

Tabla 1
Factores de riesgo para PV malignos.

| Factor de riesgo | Asociación del factor de riesgo con carcinoma vesícula biliar |
|--|--|
| Edad | La probabilidad de carcinoma en pacientes mayores de 50 años con pólipos menores de 10 mm de diámetro es de 20.7%. |
| Etnia | El riesgo de malignidad es 13 veces mayor en grupos indios y asiáticos que en caucásicos. |
| Litiasis vesicular | La asociación entre litiasis vesicular y carcinoma vesicular no está bien establecida. |
| Tamaño | Tamaño mayor de 10 mm es considerado el punto de corte para sospecha de alto riesgo de malignidad. |
| Forma | Los pólipos solitarios son más malignos que los pólipos múltiples. La probabilidad de malignidad en pólipos solitarios sésiles es de 24.8% y se recomienda la colecistectomía. |
| Colangitis esclerosante primaria (CEP) | 40-60% de los pólipos en pacientes con CEP fueron malignos. |
| Marcadores tumorales | No se ha hallado una relación entre marcadores tumorales y el riesgo de malignidad. |

Adaptados de la referencia 2,4 y7

Los PV no siempre requieren cirugía, ya que los pseudopólipos no poseen potencial maligno.^{6,7} La cirugía por sí misma se asocia a complicaciones como lesión de la vía biliar, fuga de bilis, y lesión de estructuras intra-abdominales.² La colecistectomía es el tratamiento definitivo de los PV verdaderos y la laparoscopia es la vía de elección.⁶

El factor determinante en el manejo de los PV es el tamaño de la lesión en las imágenes.^{6,8} De acuerdo con las guías actuales de la European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), se recomienda que los pólipos de 10 mm o mayor deberían someterse a colecistectomía. Además, recomienda que los pacientes con pólipos de 6-9 mm deberían tener seguimiento: dos controles separados por 6 meses y luego un control anual por 5 años. En el caso de pólipos menores de 6 mm, recomienda controles al año, 3 años y a los 5 años. Sin embargo, si otros factores de riesgo asociados a malignidad están presentes, el paciente debe tener un seguimiento similar al de aquellos de 6-9 mm sin factores de riesgo.⁶

El presente estudio tiene como objetivo describir las características histopatológicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pólipos vesiculares (PV) en la Clínica Internacional Sede San Borja durante el 1 de agosto del 2020 hasta el 31 de diciembre del 2023.

Materiales y métodos

Diseño y lugar de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal durante el 1 de agosto del 2020 hasta el 31 de diciembre del 2023 en la Clínica Internacional Sede San Borja, institución privada de complejidad categoría III con más de 100 camas de hospitalización y 4 quirófanos destinados a cirugías mayores.

Población de estudio

Los pacientes potencialmente elegibles fueron todos aquellos que se operaron por colecistectomía laparoscópica o abierta, con indicación electiva o de emergencia. Es importante mencionar que los estudios de biopsia se realizan de manera rutinaria en todas las vesículas extraídas lo cual nos permite realizar hacer una recolección de datos consecutiva no aleatoria

obteniendo la muestra total de todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de pólipo vesicular durante el periodo de tiempo estudiado.

Los criterios de selección incluyeron sólo a los pacientes que contaban con diagnóstico de pólipo vesicular en el reporte post operatorio, se excluyeron a los pacientes que no contaban con historia clínica disponible en las plataformas electrónicas o que no se encontró el reporte de patología. Nuestra unidad de análisis fueron las historias clínicas electrónicas subidas al programa de ScanFlow para los pacientes que fueron operados desde el 1 de agosto del 2020 hasta el 20 de julio del 2023, y las historias clínicas electrónicas subidas al programa Escritorio Clínico para los pacientes operados desde el 21 de julio del 2023 hasta diciembre del 2023.

Procedimientos y variables

Los investigadores del presente trabajo recolectaron una base de datos inicial con los números de historia clínica del total de pacientes que se realizaron una colecistectomía en la Clínica Internacional Sede San Borja desde el 1 de agosto del 2020 hasta el 31 de diciembre del 2023. Posteriormente, se revisaron solo las historias clínicas que contaban con el diagnóstico postoperatorio de pólipo vesicular. Luego, se revisaron las historias clínicas electrónicas de dichos pacientes utilizando los softwares de ScanFlow para aquellos que fueron operados desde el 1 de agosto del 2020 hasta el 20 de julio del 2023, y las historias clínicas electrónicas subidas al programa Escritorio Clínico para los pacientes operados desde el 21 de julio del 2023 hasta diciembre del 2023. Por último, se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con historia clínica electrónica o informe de patología disponible.

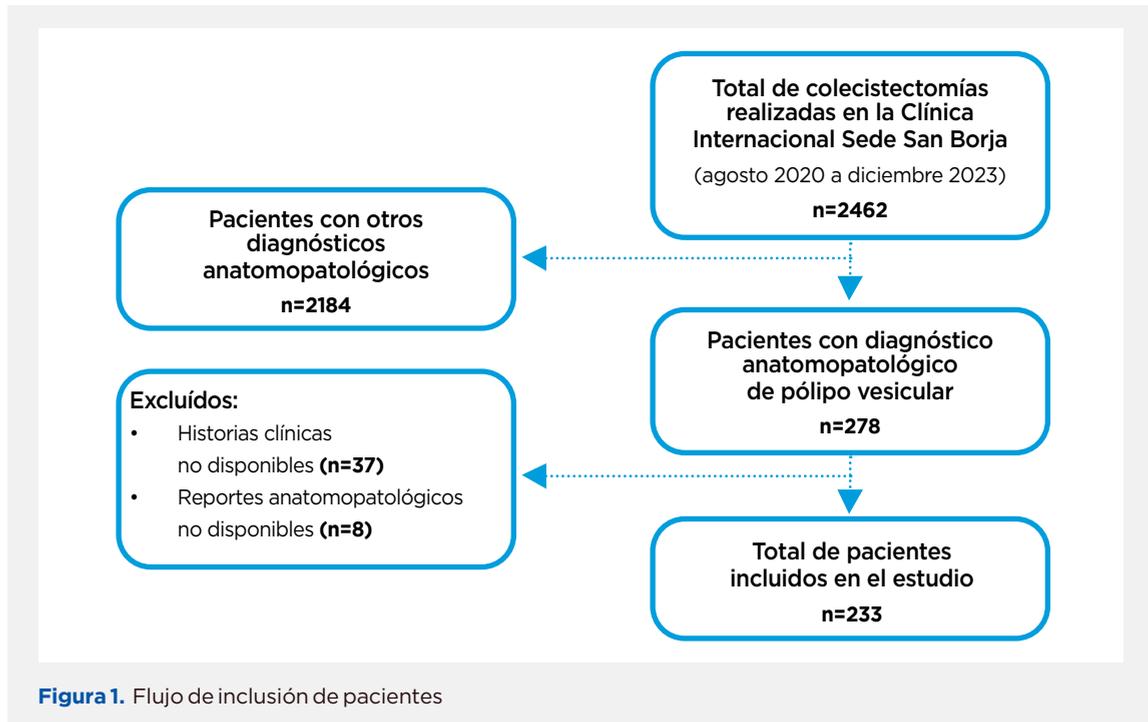
Se tomaron los datos acerca de la edad y sexo del paciente, así como también, el tipo histopatológico del pólipo vesicular, presentación múltiple o única y tamaño. Esta información fue recolectada en el programa Microsoft Excel.

Resultados

Durante el 1 de agosto del 2020 hasta el 31 de diciembre del 2023 se realizaron 2462 colecistectomías

en la Clínica Internacional Sede San Borja. De estos, 278 pacientes tuvieron diagnósticos compatibles con pólipos vesiculares mediante la biopsia y estudios anatomopatológicos, 45 fueron excluidos por no contar

con historia clínica electrónica o estudio de patología disponibles en el sistema de ScanFlow o Escritorio Clínico. Por ello se incluyeron 233 pacientes para el análisis final del estudio. (Figura 1)



Características generales

Entre los 233 casos de pólipos vesiculares incluidos en el estudio, la media de edad fue de 45 años (DS: 12.06) el cual 167 de los pacientes eran menores de 50 años y 66 tenían desde 50 años a más; asimismo, el 59.2% fueron de género femenino. De los 233 PV registrados el 90.6% de ellos correspondieron a pólipos colesterolósicos, 4.7% fueron pólipos adenomiosomatosos, 3.4% pólipos adenomatosos y 1.3% pólipos adenomas. Se obtuvo el dato del número de pólipos para 221 de ellos, de los cuales 28 fueron únicos y 193 fueron múltiples. Para los pacientes con poliposis múltiple se tomó en cuenta el pólipo de mayor tamaño. El tamaño promedio de los pólipos encontrados fue de 0.67 cm, con un rango que iba desde 0.1 a 2.9 cm. (Tabla 2)

Perfil epidemiológico e histopatológico

En el grupo de pólipos colesterolósicos se hallaron 211 pacientes, la edad promedio fue de 40.6 años, en un rango de 14-69 años. El perfil epidemiológico del paciente fue mayoritariamente menor a 50 años (70.1%), ligeramente más frecuente en mujeres (59.7%) y por lo general de presentación múltiple (81.5%) menores a 1 centímetro (74.9%).

Tabla 2

Características de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de pólipo vesicular en la Clínica Internacional Sede San Borja desde agosto 2020 hasta diciembre 2023 (n=233)

| Características | N (%) |
|-----------------------------|--------------|
| Edad (años)* | 45.1 ± 12.06 |
| Sexo | |
| Varones | 95(40.8) |
| Mujeres | 138 (59.2) |
| Pólipos vesiculares | |
| Tipo histopatológico | |
| Pólipos colesterolósicos | 211 (90.6) |
| Pólipos adenomiosomatoso | 11 (4.7) |
| Pólipos adenomatosos | 8 (3.4) |
| Pólipos adenomas | 3 (1.3) |
| Número de pólipos | |
| Único | 28 (12) |
| Múltiples | 193 (82.8) |
| No especificado | 12 (5.2) |
| Tamaño | |
| < 1 cm | 192 (82.4) |
| >1 cm | 41 (17.6) |

*Media ± desviación estándar

Respecto al grupo de pólipos adenomiosomatosos, el cual correspondió a 11 pacientes. La edad promedio fue de 66.8 años con un rango de 54-72 años. Casi todos fueron mayores de 50 años (88.1%), por lo general más habitual en mujeres (72.7%), típicamente de presentación única (90.1%) y menor a 1 centímetro (63.6%).

El grupo de pólipos adenomatosos lo conformaron 8 pacientes con una edad promedio de 43 años el

cual 75% fueron menores a 50 años siendo el género femenino el predominante en este tipo de pólipos (87.5%), la presentación más usual fue la de tipo múltiple (75%) mayor a 1 centímetro (75%).

Por último, solo tres pacientes tuvieron el hallazgo de pólipos adenomas. Todas fueron mujeres mayores de 50 años, de presentación múltiple promediando un tamaño de 1.4 centímetros. (Tabla 3)

Tabla 3

Caracterización epidemiológica e histopatológica de los pólipos vesiculares diagnosticados en la Clínica Internacional Sede San Borja desde agosto 2020 hasta diciembre 2023 (n=233)

| Características | Pólipos vesiculares n=233 (%) | Pólipos colesterolósicos n=211 (%) | Pólipos adenomiosomatosos n=11 (%) | Pólipos adenomatosos n=8 (%) | Pólipos adenomas n=3 (%) |
|----------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Edad* | | | | | |
| < 50 años | 45.1 ± 12.1 167 (71.7) | 40.6 ± 8.2 148 (70.1) | 66.8 ± 4.8 2 (18.2) | 43 ± 3.4 6 (75) | 67.5 ± 2.3 0 (0) |
| ≥ 50 años | 66 (28.3) | 63 (29.9) | 9 (88.1) | 2 (25) | 3 (100) |
| Varones | 95 (40.8) | 85 (40.3) | 3 (27.3) | 1 (12.5) | 0 (0) |
| Mujeres | 138 (59.2) | 126 (59.7) | 8 (72.7) | 7 (87.5) | 3 (100) |
| Tamaño (cm)** | | | | | |
| < 1 cm | 0.67 192 (82.4) | 0.42 158 (74.9) | 0.72 7 (63.6) | 1.72 2 (25) | 1.40 1 (33) |
| ≥ 1 cm | 41 (17.6) | 53 (25.1) | 4 (36.4) | 6 (75) | 2 (67) |
| Presentación | | | | | |
| Único | 28 (12) | 27 (12.8) | 10 (90.1) | 2 (25) | 0 (0) |
| Múltiple | 193 (82.8) | 172 (81.5) | 1 (9.1) | 6 (75) | 3 (100) |
| No especificado | 12 (5.2) | 12 (5.7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

* Media ± desviación estándar

** Tamaño promedio

Discusión

El hallazgo de PV se ha vuelto más común debido al avance en las técnicas de imagen, especialmente en la ecografía abdominal, la frecuencia actual de esta enfermedad está en aumento en los últimos años, según investigaciones recientes.¹⁻⁴ Hasta la fecha, los autores han encontrado sólo un antecedente en nuestro medio que explore sobre las características epidemiológicas e histológicas de pacientes con pólipos vesiculares.⁵ El presente estudio describió el perfil epidemiológico e histopatológico de los pacientes con pólipo vesicular diagnosticados postoperatoriamente según los estudios de biopsia.

Hallamos una incidencia de pólipo vesicular de 11 por cada 100 pacientes operados de colecistectomías en la Clínica Internacional Sede San Borja durante el periodo de estudio del 1 de agosto del 2020 hasta 31 de diciembre del 2023. El perfil epidemiológico de estos pacientes tuvo edades que oscilaron los 45 años, ligeramente más frecuente en mujeres (59.2%) y generalmente de presentación múltiple con tamaños menores a 1 centímetro (82.8% y 82.4% respectivamente). Por otro lado, el tipo histológico predominante fue el de colesterol (90.6%), presentando una media de edad de 40.6 años de presentación múltiple y menor a 1 cm en la mayoría

de los casos. En cuanto a los pólipos adenomatosos (4.7%), estos se han visto frecuentemente en personas de edades que promedian los 65 años, principalmente mujeres, de presentación típicamente única. Los pólipos adenomatosos en cambio se presentan en rangos de edad menores con una media de 43 años, casi todas son mujeres de presentación múltiple y con tamaños mayores a 1 cm. Por último, el grupo de pólipos tipo adenomas llegaron a diagnosticarse en nuestro servicio a razón de 1 o ningún caso al año, con edades promedio de 67.5 años, todas fueron mujeres, de presentación múltiple y mayores a 1 cm en la mayoría de ellas.

La incidencia de pólipos vesiculares en pacientes colecistectomizados fue de 11.3%. Esta fue similar a lo encontrado por Bugosen et.al (Perú, 2011), el cual describieron que, de un total de 1707 de estudios histológicos de vesículas revisadas, 172 correspondían a pólipos vesiculares (10%).³ No obstante, existen estudios en otras regiones que reportan tasas de incidencias menores, como los de Metman et.al (3%)⁹ y Gautam¹⁰ et.al. En ese sentido, nuestros resultados denotan una tendencia anual que evidencia un progresivo incremento en la incidencia de PV.

La prevalencia de acuerdo a sexos tuvo cierta mayoría en el grupo femenino (58.82%), esto se contrasta con lo que típicamente la literatura describe al sexo masculino como el predominante,⁵ sin embargo la diferencia entre ambos sexos se mantiene mínima tal como lo describe Kalbi con una proporción entre hombre y mujer de 1,15:1 a predominio masculino.^{2,4} La edad promedio hallado en este trabajo fue de 45 años, esto es consistente con lo descrito por Bugosen M y col en nuestro medio.³ Así mismo, el estudio de Metman et.al en Países Bajos obtuvo resultados similares.⁹ Sin embargo, se ve una tendencia a la aparición en edades más tempranas como se describe en el estudio de Ocón et. al en donde se encontró que la edad mínima fue de 22 años y la mediana de edad fue de 51 años.¹¹ Con respecto a ello, la literatura señala que la edad es un factor asociado para el desarrollo de pólipos malignos vesiculares. Mc Cain et.al concluyeron que en pacientes mayores de 50 años la probabilidad de malignidad fue del 20,7%.² Una revisión sistémica indicó que, si el paciente tiene más de 50 años, las probabilidades de malignidad aumentan en 11,83.⁷ Estos resultados pueden explicar por qué encontramos que la media de edad de pacientes con pólipos adenomas (neoplasia benigna) en nuestra población es de 66,8 y se da predominantemente en mujeres.

Los pólipos de colesterol representaron el grupo histopatológico más frecuente en nuestra población estudiada, conformó el 90,6% del total y se presentó mayormente en pacientes menores de 50 años. Estos resultados son compatibles con los encontrados por Metman et.al donde resaltan la presencia los pólipos inflamatorios en la mayoría de las muestras de vesícula biliar o los pseudopólipos sin potencial maligno, como los colesterolósicos, los cuales fueron el hallazgo microscópico predominante.⁹

Los pólipos adenomatosos obtuvieron el segundo lugar en frecuencia con un 4.7%. Este hallazgo se encontró en pacientes con el promedio de edad más avanzado en nuestra población, la cual fue de 66.8 años, estos resultados difieren a los encontrados por Burgos et.al quienes reportan que es común encontrar esta entidad entre la cuarta a quinta década de la vida, lo que está acorde con la edad promedio de sus pacientes estudiados (50,3 años).¹² Sin embargo, no es preciso generalizar, ya que existen casos de este tipo de pólipos en niños (13 años) e infantes (4 meses) tal como lo refieren Zarate et.al.¹³ Lo que llamó nuestra atención fue su presentación de tipo pólipo único, a diferencia de las demás formas de pólipo. Ante esto, los pólipos únicos han sido vinculados con un incremento en la probabilidad de desarrollar cáncer en análisis sistemáticos¹⁴ y estudios multicéntricos.¹⁵

Con respecto a los pólipos adenomatosos, la edad promedio fue de 43 años y, a diferencia de los anteriores, su forma presentación tomó lugar en pacientes menores de 50 años. En un metanálisis realizado en el 2015, que examinó la naturaleza de los pólipos vesiculares y que englobó a 11,685 pacientes con pólipos y pseudopólipos en la vesícula biliar, se calculó el porcentaje de incidencia de cada tipo. Se encontró que los pólipos adenomatosos constituyeron el 11.7% del total mientras que en nuestro estudio fue de 3.4% del total, siendo la tercera forma de presentación más frecuente.¹⁶ Así mismo, en el 75% de estos pacientes se encontró un tamaño de pólipo mayor a 1 cm. Los pólipos de más de 1 cm de tamaño y los pólipos adenomatosos son de importancia clínica debido al riesgo de cambios cancerosos.⁷

Los pólipos adenomas fueron los menos frecuentes conformando el 1.3% de nuestra población. Su potencial maligno sigue siendo controvertido. Una posible explicación es que la inflamación crónica puede desencadenar cambios celulares anómalos, los cuales

podrían evolucionar hacia un estado cancerígeno.⁷ Un aspecto resaltante en nuestros resultados es el tamaño del pólipo. El tamaño promedio hallado fue de 1.4 cm, valor relativamente grande para toda la población estudiada; sin embargo, difiere con la literatura ya que se menciona que los adenomas son más comunes en pólipos de menos de 6 mm. Por ejemplo, Roa y sus colegas encontraron que el 47% de los 32 adenomas descubiertos después de una colecistectomía tenían un tamaño inferior a 5 mm.¹⁷ En otro estudio llevado a cabo por Kubota y su equipo, se demostró que dos de los siete pólipos de la vesícula biliar, con un diámetro menor a 5 mm, identificados después de la colecistectomía, eran adenomas.¹⁸

La etiología típicamente asociada a la realización de colecistectomías son los cálculos biliares, sin embargo, en este estudio hallamos que existe un porcentaje importante de pacientes que se operan por pólipos en la vesícula. La mayoría de los pólipos de vesícula biliar son considerados benignos; sin embargo, existe una proporción que puede ser carcinoma temprano. Si bien, los diagnósticos pólipo vesicular no recaen tanto por estudios de patología o biopsias, sino, cuando algún paciente se hace estudios de imagen a la vesícula; es la ecografía la prueba diagnóstica de elección para visualizar las lesiones de la vesícula biliar. Su uso en pacientes con sospecha de cálculos ha incrementado la detección de pólipos vesiculares, permitiendo su localización y seguimiento de cambios.¹⁻⁴ No obstante, la determinación de la malignidad precisa de la naturaleza de los pólipos vesiculares mediante este método es difícil y por ende se necesita un hallazgo anatomopatológico para confirmar o descartar la malignidad.¹⁰

La mayoría de las veces, los pólipos no adenomatosos tienden a ser pequeños, generalmente menores de 10 mm, y suelen mantenerse estables con el tiempo. Por lo tanto, en pacientes sin síntomas con pólipos pequeños, se suele optar por una estrategia de observación sin intervención. En cambio, si el pólipo es más grande, especialmente si supera los 10 mm y son asintomáticos, puede justificarse una cirugía electiva debido al riesgo de que sea un adenoma, potencialmente maligno.¹¹ Los pólipos más grandes y de apariencia distinta, como los solitarios con un tallo, tienen más probabilidad de ser adenomas. Sin embargo, también se ha observado que

algunos adenomas son muy pequeños, incluso menores de 5 mm.¹⁴

En nuestra práctica, cada vez que estemos al frente de un paciente con indicación quirúrgica de colecistectomía, debemos pensar en un posible hallazgo postoperatorio de pólipo vesicular en hasta un 11%, y pensar que la mayoría serán tumores benignos (los de colesterol, adenomiosomatosis, adenomatosos y tipo adenomas). Por ende, este trabajo podría ser una herramienta de información valiosa para el cirujano general de nuestra institución a la hora de resolver las inquietudes que nuestros pacientes puedan tener a la hora de definir si los pólipos son sinónimo de malignidad o no y llevar a cabo una vigilancia adecuada y una evaluación cuidadosa de los pólipos de la vesícula biliar para detectar posibles signos de malignidad y dar un tratamiento precoz.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, debemos considerar que los resultados podrían no extrapolarse adecuadamente con la población nacional, pues la muestra proviene de una clínica privada; también, al ser un estudio retrospectivo no podemos establecer relaciones causales o factores asociados entre variables dependiente o independientes.

Conclusión

El estudio aporta información relevante sobre las características histopatológicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de pólipos vesiculares. Sin embargo, se sugieren investigaciones adicionales que analicen asociaciones entre variables histológicas, epidemiológicas e incluso comorbilidades y variables dependientes como el riesgo de aparición de pólipos hiperplásicos o neoplásicos.

Bibliografía

1. Monge DZ, Monge RB, Ovares CU. Pólipos de la vesícula biliar. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX* (605) 13-17, 2013.
2. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *WJG*. 2018 Jul 14;24(26):2844-52.
3. Burgosen M, Tagle M, Huerta-Mercado J, Scavino Y. Pólipos vesiculares: características clínicas y anatomopatológicas en pacientes colecistectomizados en la Clínica Anglo Americana entre los años 1999-2007. *Rev Gastroenterol Perú*. 2011;31(1).
4. Kalbi DP, Bapatla A, Chaudhary AJ, Bashir S, Iqbal S. Surveillance of Gallbladder Polyps: A Literature Review. *Cureus*. 2021 Jul 2;13(7):e16113.
5. Stergios K, Damaskos C, Frountzas M, Nikiteas N, Lalude O. Can gallbladder polyps predict colorectal adenoma or even neoplasia? A systematic review. *International Journal of Surgery*. 2016 Sep;33:23-7.
6. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol*. 2017 Sep;27(9):3856-66.
7. Kim KH. Gallbladder polyps: evolving approach to the diagnosis and management. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 Jan 31;38(1):1-9.
8. Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J. Gallbladder polyps - a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterol*. 2019 Dec;19(1):42.
9. Metman MJH, Olthof PB, van der Wal JBC, van Gulik TM, Roos D, Dekker JWT. Clinical relevance of gallbladder polyps; is cholecystectomy always necessary? *HPB*. 2020 Apr;22(4):506-10.
10. Gautam A, Pandey A, Masood S, Chauhan S, Choudhary D, Kumar S, et al. Incidental Gallbladder Carcinoma in Gallbladder Polyps: Challenges of Gallbladder Malignancy for an Endemic Population. *MJMS*. 2021 Feb 24;28(1):27-34.
11. Morera-Ocón FJ, Ballestín-Vicente J, Calatayud-Blas AM, de Tursi-Rispoli LC, Bernal-Sprekelsen JC. Indicaciones quirúrgicas en los pólipos de vesícula biliar. *Cirugía Española*. 2013 May;91(5):324-30.
12. Burgos Ana María, Csendes Attila, Villanueva María, Cárdenas Galo, Narbona Sergio, Caballero Maglio et al. Hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes con adenomiomatosis vesicular. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2016 Oct [citado 2024 Feb 17]; 68(5): 363-367. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262016000500007&lng=es.
13. Zarate Y, Bosanko K, Jarasvaraparn C, Vengoechea J, McDonough E. Description of the first case of adenomyomatosis of the gallbladder in an infant. *Case Rep Pediatr*. 2014;2014:248369.
14. Elmasry M, Lindop D, Dunne DFJ, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *International Journal of Surgery* 2016; 33: 28-35.
15. Wennmacker SZ, van Dijk AH, Raessens JHJ, van Laarhoven C, Drenth JPH, de Reuver PR, et al. Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc* 2019; 33: 1564-71.
16. Wiles R, Thoeni R. F., Barbu S. T., Vashist, Y. K., Rafaelsen, S. R., Dewhurst, C., Arvanitakis, M., Lahaye, M., Soltes, M., Perinel, J., & Roberts, S. A. (2017). Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR), European association for endoscopic surgery and other interventional techniques (EAES), international society of digestive surgery - European federation (EFISDS) and European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE). *European Radiology*, 27(9), 3856-3866.
17. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93:615-623.
18. Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery*. 1995;117:481-487.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

César Huaroto Landeo
Calle Las Letras 120, departamento 406,
San Borja, Lima - Perú.

E-mail: cesar.huaroto@upch.pe

Efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la enfermedad de Crohn: Una revisión sistemática según las pautas PRISMA

Effectiveness of combined therapy with Infliximab and Azathioprine in the management of Crohn's disease:

A systematic review according to PRISMA guidelines

Carlos Ku-Chau ¹, María Fernanda Hashimoto-Vargas ²

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en la enfermedad de Crohn. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Se buscaron 16 artículos en PubMed, Google Scholar y SciELO, aplicando criterios de inclusión y exclusión, complementados con 3 mediante búsqueda manual. **Resultados:** La terapia combinada demostró beneficios significativos en 19 estudios seleccionados. En el ensayo SONIC, superó a la monoterapia, logrando mayor remisión clínica (56.8% vs. 44.4%) y cicatrización de mucosa (43.9% vs. 30.1%) a la semana 26. Redujo la inmunogenicidad del Infliximab, elevando concentraciones séricas (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL). Otros estudios respaldaron la eficacia y seguridad, mostrando menor fracaso clínico, riesgo reducido de hospitalización o cirugía, y mejoras en la calidad de vida. **Discusión:** La investigación destaca la eficacia de la terapia combinada, respaldada por múltiples estudios, incluyendo SONIC. Se enfatiza su impacto a largo plazo, reduciendo eventos adversos y complicaciones. La gestión individualizada y la seguridad general son esenciales al considerar esta estrategia terapéutica en el manejo de la enfermedad de Crohn. La reducción de la inmunogenicidad y la sostenibilidad de la respuesta terapéutica refuerzan la posición de la terapia combinada como opción preferida, proporcionando valiosa perspectiva para futuras investigaciones.

Palabras clave: enfermedad de Crohn, terapia combinada, infliximab, azatioprina, efectividad, respuesta al tratamiento.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the efficacy of combined therapy with Infliximab and Azathioprine in Crohn's disease. **Methodology:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Sixteen articles were searched in PubMed, Google Scholar, and SciELO, applying inclusion and exclusion criteria, complemented with 3 through manual search. **Results:** Combined therapy demonstrated significant benefits in 19 selected studies. In the SONIC trial, it outperformed monotherapy, achieving higher clinical remission (56.8% vs. 44.4%) and mucosal healing (43.9% vs. 30.1%) at week 26. It reduced Infliximab immunogenicity, increasing serum concentrations (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL). Other studies supported efficacy and safety, showing lower clinical failure, reduced risk of hospitalization or surgery, and improvements in quality of life. **Discussion:** The research highlights the effectiveness of combined therapy, supported by multiple studies, including SONIC. Emphasis is placed on its long-term impact, reducing adverse events and complications. Individualized management and overall safety are essential when considering this therapeutic strategy in Crohn's disease management. Reduction in immunogenicity and sustainability of therapeutic response reinforce the position of combined therapy as a preferred option, providing valuable insight for future research.

Keywords: Crohn's disease, combination therapy, infliximab, azathioprine, effectiveness, treatment response.

¹ Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima - Perú.

² Facultad de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima - Perú.

Citar como: Ku-Chau C, Hashimoto-vargas M. Efectividad de la Terapia Combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la Enfermedad de Crohn: Una Revisión Sistemática según las pautas PRISMA. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 29-42 DOI: [10.56838/icmed.v14i1.193](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i1.193)

Recibido: 18/12/2023 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente el tracto gastrointestinal. Se caracteriza principalmente por presentar inflamación recurrente y remitente. Pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que también incluyen la colitis ulcerosa (CU). La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, pero suele comprometer con mayor frecuencia el área del intestino delgado y el colon. Aunque la causa etiológica de la enfermedad de Crohn no se conoce por completo, se plantea que es ocasionada por una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn varían ampliamente de una persona a otra, pudiendo presentar desde diarrea persistente, dolor abdominal, pérdida de peso y fatiga, hasta fiebre y sangrado a nivel rectal. La inflamación crónica del intestino puede llevar a complicaciones graves como estrechamiento del intestino, obstrucción, fístulas y abscesos.

Aunque no existe un tratamiento definitivo, el objetivo del manejo terapéutico es controlar la inflamación y reducir los síntomas para lograr la remisión y mejorar la calidad de vida del paciente. En el manejo se utilizan antiinflamatorios, inmunosupresores, corticosteroides y terapias biológicas dirigidas, además de cambios en la dieta y el estilo de vida. El manejo es complejo y requiere una atención médica cercana y continua. Es importante seguir el tratamiento para controlar los síntomas y prevenir complicaciones a largo plazo.

Las estrategias de tratamiento actuales tienen como objetivo inducir y mantener la remisión, mejorar los síntomas clínicos, prevenir la progresión de la enfermedad y optimizar los resultados a largo plazo. Se ha sugerido la terapia combinada con Infliximab, un inhibidor de TNF, y Azatioprina, un agente inmunosupresor, como un enfoque potencial para maximizar la efectividad del tratamiento. Comprender la eficacia de esta terapia combinada es importante para guiar las decisiones de tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes.

La efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en inducir y mantener la remisión, reducir los síntomas clínicos, prevenir la progresión de la enfermedad y optimizar los resultados a largo plazo será evaluada de manera crítica. También se discutirán análisis de efectividad comparativa que comparen la terapia combinada con la monoterapia u otras estrategias de tratamiento. Se abordarán las implicaciones de los hallazgos para la práctica clínica y las futuras direcciones de investigación.

Material y métodos

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre la efectividad de la terapia combinada (Infliximab y Azatioprina) para la enfermedad de Crohn. Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA para la correcta realización de revisiones sistemáticas. **(Figura 1)** A continuación, se detallará el proceso de elaboración en sus distintas fases.

Búsqueda inicial

Las primeras búsquedas se realizaron en junio de 2023 combinando los términos 'Crohn's Disease' y 'Combination Therapy' en las bases de datos PubMed, Google Scholar y SciELO. Posteriormente, se amplió con una combinación, usando los operadores booleanos AND y OR según conviniera, de los términos 'Infliximab', 'Azathioprine', 'effectiveness' y 'treatment response'. Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos coincidían o no eran útiles para la revisión, pero nos brindaron un panorama del tema.

Debido a que los resultados arrojados por SciELO fueron los más escasos y no parecían aportar ningún estudio que no estuviera incluido en las otras dos bases de datos, se decidió su eliminación de la búsqueda sistemática.

Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática se realizó nuevamente en julio de 2023, en PubMed y Google Scholar.

La combinación de términos que arrojó mejores resultados en ambos buscadores fue la siguiente:

("Crohn's disease" OR "Crohn disease") AND ("infliximab" OR "anti-TNF" OR "TNF inhibitor") AND ("azathioprine" OR "immunosuppressive agent") AND ("combination therapy" OR "combination treatment" OR "dual therapy" OR "concomitant therapy" OR "add-on therapy") AND ("effectiveness" OR "efficacy" OR "outcome" OR "remission" OR "response" OR "clinical" OR "safety").

Concretamente, se obtuvieron 99 resultados en PubMed y 170 en Google Scholar. Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión.

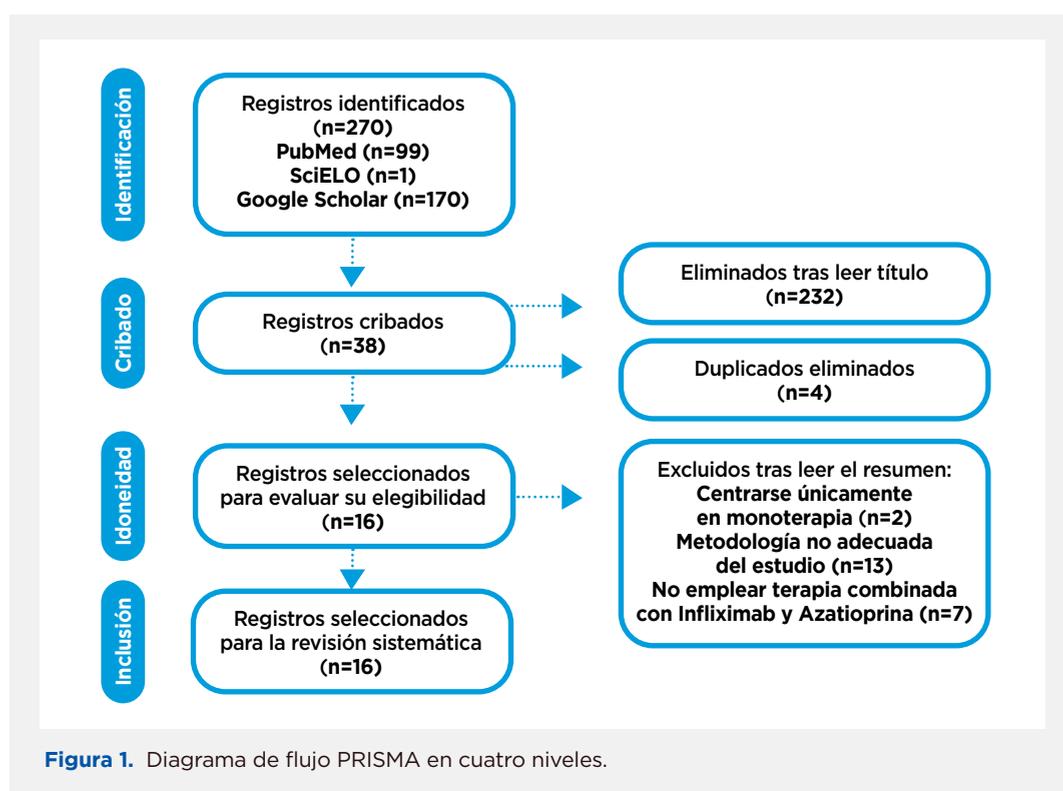
Criterios de inclusión

- **Población:** Pacientes adultos de 18 a 65 años, varón o mujer, y con diagnóstico de enfermedad de Crohn [enteritis regional] (CIE-10: K50)
- **Intervención:** En terapia combinada con Infliximab y Azatioprina.
- **Diseño del estudio:** Ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes.
- **Idioma:** En inglés o español.
- **Período de tiempo:** A partir del año 2000.

Criterios de exclusión

- **Población:** Pacientes pediátricos o adultos mayores. Estudios en animales.
- **Tema de interés:** Estudios que no abordan directamente la pregunta de investigación, paciente en monoterapia con Infliximab o Azatioprina, o no estén relacionados con el tema de interés.
- **Idioma:** Estudios publicados en idiomas distintos al español o inglés.
- **Calidad del estudio:** Estudios con un alto riesgo de sesgo o baja calidad metodológica (metodología no definida).

Según estos criterios, se consideraron adecuados 38 artículos (tras eliminar 1 duplicado entre las dos bases de datos). Se procedió a leer el resumen y, a partir de esta lectura, se descartaron 22, principalmente por centrarse únicamente en monoterapia (n= 2), metodología no adecuada del estudio (n= 13), y no emplear terapia combinada con Infliximab y Azatioprina (n=7). Finalmente, 16 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática, todos ellos en lengua inglesa. (Figura 1)



Búsqueda manual

Tras haber seleccionado los 16 estudios, y tras su lectura en profundidad, basándonos en sus referencias, se decidió incluir 3 nuevos artículos de búsqueda manual debido a que describían adecuadamente el estudio SONIC.

Resultados

Los estudios seleccionados han investigado la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Los resultados se presentan de manera más detallada en la **Tabla 1**. Sin embargo, en general, la mayoría de los estudios indican que la terapia combinada de Infliximab (un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa) y Azatioprina (un inmunosupresor) proporciona beneficios significativos en el manejo de la enfermedad de Crohn. Esta combinación de medicamentos parece tener un impacto positivo en la reducción de los síntomas, la inflamación y la frecuencia de las recaídas en pacientes con esta enfermedad. Sultan KS et al. describen que, en el ensayo SONIC, un ensayo controlado aleatorizado a doble ciego, se comparó la eficacia de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas frente a la monoterapia con cada agente en la inducción de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). En la semana 26, se encontró que la terapia combinada era superior a la monoterapia con Infliximab. La tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue de 56.8%, en comparación con el 44.4% con la monoterapia de Infliximab ($p = 0.02$). De manera similar, la terapia combinada también fue superior a la monoterapia con Azatioprina. La tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue de 56.8%, en comparación con el 30.0% con la monoterapia de Azatioprina ($p < 0.001$).¹ Además, Privitera G et al., refieren que en el estudio SONIC, la terapia combinada también ha demostrado ser superior a la monoterapia en lograr la cicatrización de la mucosa en pacientes con EC. La tasa de cicatrización de la mucosa fue mayor en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia de Infliximab (43.9% frente a 30.1%).²

Por otro lado, Dai C et al. refiere que otra ventaja de la terapia combinada radica en la reducción de la inmunogenicidad: el Infliximab, al ser un anticuerpo quimérico, exhibe una mayor propensión a reacciones

inmunogénicas en comparación con otros agentes anti-TNF. Sin embargo, cuando se combina con Tiopurinas, esta atenúa la formación de anticuerpos antidroga (ATIs) contra el Infliximab, lo que conduce a concentraciones de fármacos elevadas y una respuesta duradera al reducir su eliminación y elevar los niveles en suero. Esta duración prolongada resulta valiosa en el mantenimiento de la remisión, reduciendo potencialmente la necesidad de aumentar la dosis o hacer la transición a métodos de tratamiento alternativos.³

Roblin X et al., realizaron un estudio donde se incluyó un total de 90 pacientes, 45 recibiendo monoterapia y 45 recibiendo terapia combinada. En dicho estudio, las tasas de fracaso clínico fueron significativamente más altas en el grupo de monoterapia en comparación con el grupo de terapia combinada. La combinación de tratamientos resultó en una reducción sustancial en las tasas de fallos clínicos en comparación con la monoterapia, con valores de HR de 0.11 (IC 95% 0.02 a 0.47; $p=0.003$) para ADA+AZA y 0.22 (IC 95% 0.09 a 0.52; $p<0.001$) para IFX+AZA. Y, en cuanto a la evaluación de acuerdo al tiempo: a los 6 meses, la terapia combinada logró un 89% de éxito en comparación con el 79% de la monoterapia ($p=0.6$); al año, la terapia de combinación obtuvo un 80% de éxito mientras que la monoterapia tuvo un 64% ($p=0.2$); a los 18 meses, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraste con el 38% de la monoterapia ($p=0.01$); y a los 2 años, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraposición al 22% de la monoterapia ($p<0.001$).⁴

Kirchgesner J et al., realizaron un estudio de diseño retrospectivo observacional, que incluyó un total de 15007 pacientes con enfermedad de Crohn: el grupo de terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas estaba compuesto por 1437 pacientes, mientras que el grupo de monoterapia estaba compuesto por 13555 pacientes, para comparar la efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas versus la monoterapia con Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). El estudio emuló el diseño del ensayo SONIC, que fue un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que evaluó el fracaso del tratamiento en pacientes con EC tratados con Infliximab y Azatioprina combinados en comparación con pacientes tratados solo con Infliximab

o Tiopurinas. Se demostró que la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia con Infliximab. En el grupo de terapia combinada, el riesgo de fracaso del tratamiento fue del 20.4% en comparación con el 28.3% en el grupo de monoterapia. El riesgo de hospitalización o cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn fue del 13.1% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 16.6% en el grupo de monoterapia.⁵

Según el estudio de Targownik LE et al., se incluyó un total de 78413 personas con EII, incluyendo a 40568 con enfermedad de Crohn (EC) y 37845 con Colitis Ulcerosa (CU). Entre ellos, 11244 personas (14.3%) recibieron al menos una prescripción de un medicamento anti-TNF, siendo 7679 quienes recibieron Infliximab (IFX) y 3565 quienes recibieron Adalimumab (ADL). Dentro de los usuarios de anti-TNF, 8129 (72.2%) tenían EC (5050 con IFX y 3079 con ADL), mientras que 3115 (27.8%) tenían CU (2629 con IFX y 486 con ADL). Un subconjunto de pacientes (5.9%) inició el tratamiento anti-TNF antes de los 18 años. En general, el 39.2% de los usuarios de anti-TNF (4411 individuos) cumplieron con los criterios para terapia combinada con inmunomoduladores (IM), con proporciones similares tanto en EC como en CU (39.1% vs. 39.8%). Las Tiopurinas se utilizaron como terapia concomitante en un 84% de los casos de EC y un 92% de los casos de CU. Los análisis combinados revelaron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de un resultado compuesto (que incluye hospitalización, cirugía, uso de corticosteroides o cambio de anti-TNF) tanto para EC (riesgo ajustado 0.77, IC del 95% 0.66-0.90) como para CU (riesgo ajustado 0.72, IC del 95% 0.62-0.84).⁶ Por otro lado, en otro estudio donde el grupo de estudio se seleccionó a partir de la base de datos de Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de Manitoba e incluyó a individuos con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) que iniciaron tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF). Se encontró que, en los pacientes con EC, la terapia de inicio con una combinación de inmunomoduladores (IM) y agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se asoció con una menor probabilidad de ineficacia terapéutica. Esta terapia combinada dio lugar a una reducción relativa del 35% en la tasa de ineficacia terapéutica.⁷

En el análisis post hoc del ensayo SONIC por Reinisch W et al., la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina se asoció con tasas más altas de remisión sin corticosteroides a la semana 26 (CSFR26 o corticosteroid-free remission at week 26) en comparación con la monoterapia de Infliximab o Azatioprina; se alcanzó en el 56.8% de los pacientes tratados con terapia combinada, en comparación con el 30.0% en el grupo de monoterapia con Azatioprina y el 44.4% en el grupo de monoterapia con Infliximab. Además, la terapia combinada se asoció con concentraciones séricas medias más altas de Infliximab en estado de equilibrio a la semana 30 (SIC30 o serum Infliximab concentration at week 30) en comparación con la monoterapia de Infliximab (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL, $p < 0.001$).⁸

En el estudio de Barnes et al. se evaluó a 629 pacientes del Brigham and Women's Crohn's and Colitis Center. De dicha población se excluyeron 80 por falta de datos, 35 por terapia combinada y 52 por tratamiento con MTX. De los 462 pacientes, 317 tenían EC, 138 UC y 7 colitis indeterminada. 181 fueron tratados con terapia combinada y 181 con monoterapia, con características demográficas y de la enfermedad similares. La mayoría de los pacientes tratados con terapia combinada para la EII tenían IFX como agente biológico y el 48% tenían ADA como terapia anti-TNF. No hubo diferencias significativas en las tasas de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la EII cuando se compararon los pacientes tratados con terapia combinada añadida secuencialmente o con monoterapia. Cuando las tasas de cirugía se estratificaron según el diagnóstico de EII, no hubo diferencias en los pacientes con CU o EC al comparar las dos estrategias de tratamiento.⁹

En el análisis post hoc del ensayo SONIC de Colombel et al., se exploró las posibles sinergias entre los dos agentes (terapia combinada), como la apoptosis y la farmacocinética. Los resultados sugieren que los beneficios de la terapia combinada están relacionados con concentraciones séricas más elevadas de Infliximab. Sin embargo, los hallazgos se consideran "generadores de hipótesis", ya que aún quedan preguntas sin respuesta. En particular, la falta de asociación entre la exposición al Infliximab y la mejoría endoscópica plantea incoherencias con respecto a la repercusión en el beneficio clínico.¹⁰⁻¹²

En el estudio ejecutado por de Sousa Magalhães, se evaluó a el efecto de la terapia combinada en 74 pacientes con enfermedad de Crohn (EC). La enfermedad perianal estaba presente en el 39% de los pacientes en el momento del diagnóstico. El estudio reveló que el 70,3% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica, mientras que el 47,2% lograron la remisión endoscópica. De los 66 pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento, el 30,3% experimentó al menos una recaída de la enfermedad (clínica y/o endoscópica). Los pacientes con enfermedad perianal tenían una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad, como indicaban las diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier (valor p de Breslow: 0,043).¹³

Drobne et al. examinó el éxito clínico y el consumo de Infliximab de dos estrategias de tratamiento en 149 pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los resultados mostraron que las tasas de retención de fármacos fueron similares para la monoterapia optimizada y el tratamiento combinado tras la inducción, después del primer año y al final del seguimiento. No se observaron diferencias significativas en el consumo de esteroides al año 1 ni en la curación de la mucosa al final del seguimiento entre los dos enfoques de tratamiento. Sin embargo, la estrategia de monoterapia presentó un mayor consumo de Infliximab y niveles valle inferiores en comparación con la estrategia combinada al año 1. Estas diferencias desaparecieron cuando se administró Azatioprina. El autor hizo referencia a que la monoterapia optimizada con Infliximab fue tan eficaz como el tratamiento combinado, pero dio lugar a un mayor consumo de Infliximab.¹⁴

En el estudio de Louis et al., se observó que la retirada de Infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn que se encontraban en remisión sostenida sin esteroides bajo terapia combinada se asociaba a un mayor riesgo de recaída en comparación con los que continuaban el tratamiento con Infliximab. Las tasas de recaída en un periodo de 2 años fueron del 14% en el grupo de terapia combinada, del 36% en el grupo de retirada de Infliximab y del 10% en el grupo de retirada de inmunosupresores. Sin embargo, la retirada del tratamiento inmunosupresor no se asoció a un mayor riesgo de recaída. El estudio también reveló que la continuación del tratamiento inmunosupresor no aportó beneficios clínicos adicionales a los pacientes tratados con Infliximab.¹⁵

Luber et al. utilizaron un diseño de estudio retrospectivo para determinar el uso óptimo de Tiopurinas durante las fases de inducción y mantenimiento del tratamiento con Infliximab. Analizaron los datos de pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave tratados con Infliximab. Durante la fase de inducción, los pacientes se clasificaron en dos grupos: terapia combinada (Infliximab más Tiopurina) o monoterapia (Infliximab solo). Los pacientes tratados con Tiopurinas se clasificaron además en función de sus niveles de nucleótidos de tioguanina (TGN), siendo el objetivo los niveles terapéuticos de TGN. Se compararon las tasas de respuesta y la durabilidad del tratamiento entre los distintos grupos. En la fase de mantenimiento, se evaluó a los pacientes en semestres de seis meses. La terapia combinada se definió como el tratamiento con inmunomoduladores durante al menos 6 meses, mientras que la monoterapia se definió como el tratamiento con inmunomoduladores durante menos de 3 meses. Los resultados durante el mantenimiento se evaluaron en función de la respuesta al tratamiento.¹⁶

El tratamiento combinado con Infliximab y una Tiopurina fue superior a la monoterapia con Infliximab durante la fase de inducción. Los pacientes tratados con el tratamiento combinado presentaron tasas de respuesta más elevadas en comparación con los que tenían niveles subterapéuticos de metabolitos de Tiopurina y los tratados con Infliximab en monoterapia.¹⁶

Los pacientes tratados con terapia combinada tuvieron una duración del tratamiento tres veces mayor en comparación con los tratados con Infliximab en monoterapia durante la fase de inducción. En la fase de mantenimiento, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia durante los primeros 6 meses tras la inducción, pero sólo entre los pacientes con niveles terapéuticos de metabolitos de Tiopurina. Después de 6 meses, el tratamiento combinado no aportó ningún beneficio adicional sobre la monoterapia con Infliximab. La retirada de la Tiopurina puede considerarse en pacientes seleccionados 6 meses después de la respuesta a la inducción, ya que los beneficios tempranos del tratamiento combinado pueden atribuirse a la prevención del desarrollo de anticuerpos anti-TNF en los primeros 12 meses.¹⁶

Mahmoud et al. descubrieron que la retirada del inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que seguían una terapia contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) no aumentaba el riesgo de pérdida de respuesta al tratamiento. El riesgo de pérdida de respuesta fue similar entre los pacientes que continuaron con el inmunomodulador y los que lo suspendieron. Sin embargo, sí descubrió que la retirada del inmunomodulador se asociaba a una mayor detección de anticuerpos antifármaco y a niveles más bajos del fármaco anti-TNF en sangre. Esto sugiere que la retirada del inmunomodulador puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos contra el fármaco anti-TNF, pero no conlleva necesariamente una pérdida de respuesta al tratamiento.¹⁷

En el estudio de Stallhofer et al. se menciona que el 70% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado con inmunomoduladores logró la erradicación completa de los anticuerpos antifármaco (ADA) tras una duración media de 8 meses. Sólo el 31% de los pacientes del grupo de intensificación de la dosis de anti-TNF logró la erradicación completa de los ADA tras una mediana de duración de 2 meses. El 55% de los pacientes del grupo de terapia combinada con inmunomoduladores mostraron niveles mínimos terapéuticos del agente anti-TNF junto con ausencia de ADA y remisión clínica tras una duración media de 12 meses. Y por último, el grupo de terapia combinada

con inmunomoduladores presentó una mayor tasa de recuperación de la remisión clínica y de respuesta farmacocinética en comparación con el grupo de intensificación de la dosis de anti-TNF.¹⁸

Zeze et al. hacen referencia a los acontecimientos adversos (AA) notificados que incluyeron la intolerancia gastrointestinal, leucopenia leve, leucopenia grave, neumonía, meningitis, artralgia, disfunción hepática, pancreatitis aguda, psoriasis palmoplantar, erupción cutánea, malestar general, fiebre, dolor muscular, absceso subcutáneo, enfermedad desmielinizante y caída del cabello. El número total de EA fue mayor en el grupo de interrupción precoz (CE) en comparación con el grupo de interrupción tardía (LC). En concreto, 19 pacientes (38,7%) del grupo EC y 28 pacientes (21,2%) del grupo LC desarrollaron EA. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$).¹⁹ Cuando se consideraron los EA graves que requirieron hospitalización, el grupo de EC tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron EA graves en comparación con el grupo de LC. Nueve pacientes (18,3%) del grupo EC tuvieron EA graves, mientras que sólo cuatro pacientes (3,1%) del grupo LC tuvieron EA graves. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$). En general, el grupo de EC tuvo una mayor incidencia de EA, incluidos los EA totales y los EA graves, en comparación con el grupo de LC.¹⁹

Tabla 1
Características de los estudios revisados

| | Muestra | Metodología | Resultados |
|-----------------------------|---|--|--|
| Roblin X et al. | 45 paciente con terapia combinada (1 pérdida de seguimiento, 7 relapsos de clínica, 2 eventos adversos severo y 10 fallas clínicas a los 24 meses) 45 paciente con monoterapia | VI: Tipo de tratamiento recibido (terapia combinada con ADA+AZA o IFX+AZA) y la presencia o ausencia de fracaso farmacocinético. VD: aparición de fracaso clínico, que se definió como un HBI ≥ 5 con niveles de calprotectina fecal $>250\mu\text{g/g}$ de heces para los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), y una puntuación total de Mayo >5 con una puntuación endoscópica >1 para los pacientes con colitis ulcerosa (CU). También se definió fracaso clínico cuando se produjeron acontecimientos adversos que obligaron a interrumpir el tratamiento. | La terapia combinada fue más eficaz para disminuir el riesgo de fracaso inmunogénico en comparación con la monoterapia. La terapia combinada fue significativamente más eficaz para disminuir el fracaso clínico en comparación con el cambio a monoterapia. |
| Kirchgesner J et al. | 1437 pacientes con terapia combinada 13555 pacientes con monoterapia | VI: Tipo de tratamiento (tratamiento combinado de Infliximab más Tiopurinas y los pacientes que iniciaron una monoterapi con Infliximab). VD: fracaso terapéutico, que se definió como un criterio de valoración compuesto que incluía la hospitalización o cirugía relacionadas con la enfermedad de Crohn, el cambio de tratamiento o la continuación de los corticosteroides 26 semanas después del inicio de Infliximab. | El estudio halló que el tratamiento combinado (Infliximab más Tiopurinas) se asoció a un menor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con la monoterapia con Infliximab. Los resultados mostraron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con la monoterapia con Infliximab en las cohortes emparejadas. |

Tabla 1
Características de los estudios revisados

| | Muestra | Metodología | Resultados |
|--------------------------------|---|--|---|
| Targownik LE et al. (1) | 78.413 personas cumplían la definición de EII [40.568 EC, 37.845 CU], de las cuales 11.244 [14,3%] recibieron al menos un anti-TNF [7.679 IFX, 3.565 ADL]. Entre los que tenían prescrito un anti-TNF, 8.129 [72,2%] tenían EC [5050 IFX, 3079 ADL] y 3.115 [27,8%] tenían CU [2.629 IFX, 486 ADL]. | VI: edad, sexo, duración de la enfermedad, el uso de determinados medicamentos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, opiáceos, corticosteroides), la hospitalización relacionada con la EII y la puntuación de Charlson-Deyo. VD: aparición de un fracaso terapéutico, definido como una hospitalización no planificada relacionada con la EII, una intervención quirúrgica resectiva relacionada con la EII, un uso nuevo/recurrente de corticosteroides o un cambio de anti-TNF. | La terapia combinada con un inmunomodulador (IM) en el momento del inicio del anti-TNF se asoció a una reducción significativa de la probabilidad de fracaso del tratamiento. La terapia combinada dio lugar a reducciones significativas de la necesidad de corticosteroides y de cambio biológico entre los pacientes con EC, y de la necesidad de corticosteroides y de hospitalización relacionada con la EII entre los pacientes con CU. La terapia combinada basada en Tiopurina se asoció a una disminución significativa del riesgo de fracaso terapéutico tanto en la EC como en la CU. La terapia combinada basada en MTX no mostró un beneficio significativo para la EC o la CU. El uso de MTX en lugar de Tiopurinas como terapia de combinación en la CU se asoció con un mayor riesgo para el resultado compuesto. |
| Targownik LE et al. (2) | Los datos se recogieron de la base de datos de Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de Manitoba desde 2001 hasta 2016. En el estudio se incluyeron 852 personas con EC y 303 con CU. | VI: intención de utilizar terapia combinada (uso concomitante de inmunomoduladores) con terapia anti-factor de necrosis tumoral (TNF) para la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU). VD: ineficacia del tratamiento, que incluía la hospitalización relacionada con la EII, la resección intestinal, el uso de corticosteroides o el cambio de agente anti-TNF durante el tratamiento o en los 90 días siguientes a su interrupción. | La terapia combinada se asoció con un menor riesgo de ineficacia del tratamiento, incluida la hospitalización relacionada con la EII, la resección intestinal, el uso de corticosteroides o el cambio de agente anti-TNF. No hubo diferencias significativas en la eficacia del tratamiento combinado entre los distintos agentes anti-TNF (Infliximab [IFX] y Adalimumab [ADA]). El estudio no halló una reducción significativa de la necesidad de corticosteroides con la terapia combinada. Los resultados sugieren que el tratamiento combinado puede ser beneficioso en la EC, pero las pruebas de su eficacia en la CU son más débiles. |
| Reinisch W et al | 203 pacientes con enfermedad de Crohn que se inscribieron en el ensayo SONIC. De estos pacientes, 96 recibieron Infliximab en monoterapia y 107 recibieron tratamiento combinado con Infliximab y Azatioprina. | VI: CSFR26 (remisión sin corticosteroides en la semana 26), SIC30 (concentración sérica mínima de Infliximab en la semana 30), DCRP26 (cambio en el nivel de proteína C reactiva con respecto al valor basal en la semana 26), normalización de la PCR en la semana 26 y grupo de tratamiento (monoterapia con Infliximab frente a terapia combinada con Infliximab). VD: CSFR50 (remisión sin corticosteroides en la semana 50). | Se observó CSFR50 en el 55,2% de los pacientes tratados con Infliximab en monoterapia y en el 65,4% de los pacientes tratados con terapia combinada. El CSFR26 (remisión sin corticosteroides en la semana 26) se asoció positivamente con el CSFR50. La normalización de los niveles de proteína C reactiva (PCR) en la semana 26 y una concentración sérica mínima de Infliximab (SIC30) igual o superior a 3,0 mg/mL se asociaron significativamente con la CSFR50. Los síntomas clínicos de la enfermedad de Crohn, medidos por el índice de actividad de la EC, no eran marcadores objetivos de inflamación. |
| Barnes EL et al. | 317 pacientes con EC, 138 pacientes con CU y 7 pacientes con colitis indeterminada | VI: Estrategia de tratamiento, en concreto el uso de terapia combinada añadida secuencialmente utilizando un agente anti-TNF y una medicación inmunosupresora frente a la monoterapia utilizando cualquiera de estos agentes solos. VD: el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica relacionada con la EII y los ingresos hospitalarios durante y hasta 4 meses después de la interrupción del tratamiento. | No hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica relacionada con la EII entre el tratamiento combinado y la monoterapia. La duración del tratamiento combinado no fue significativamente diferente de la duración de la monoterapia. Entre los pacientes tratados con terapia combinada, la mayoría utilizó IFX como agente biológico. Un subconjunto más pequeño de pacientes disponía de datos sobre ingresos hospitalarios, y no hubo diferencias significativas en las tasas de hospitalización entre el tratamiento combinado y la monoterapia. |

Tabla 1
Características de los estudios revisados

| | Muestra | Metodología | Resultados |
|----------------------------------|--|---|--|
| Colombel et al. (1, 2, 3) | 508 pacientes que fueron aleatorizados, y 338 pacientes recibieron Infliximab. Se analizaron los datos de 206 pacientes con concentraciones séricas de Infliximab en la semana 30. 97 pacientes recibieron Infliximab en monoterapia y 109 pacientes recibieron tratamiento combinado con Azatioprina. | VI: tipo de tratamiento recibido por los pacientes, que incluía monoterapia con Infliximab o terapia combinada con Azatioprina (AZA). VD: remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26 (CSFR26) y la curación de la mucosa en la semana 26 (MH26). Además, también se midieron las concentraciones séricas de Infliximab (SIC) como variable dependiente para evaluar la relación exposición-respuesta. | Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron tasas más elevadas de remisión clínica sin corticosteroides y de cicatrización de la mucosa en la semana 26. Los resultados sugirieron que alcanzar y mantener concentraciones adecuadas de Infliximab mediante la monitorización terapéutica del fármaco puede eliminar la necesidad de un tratamiento combinado con Azatioprina. El tratamiento combinado no mostró diferencias notables en cuanto a la seguridad en comparación con la monoterapia con Infliximab. |
| de Sousa Magalhães et al. | Participaron 74 pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento combinado. El 39% de los pacientes presentaba enfermedad perianal en el momento del diagnóstico. | VI: el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, el comportamiento de la enfermedad, el hábito de fumar, la respuesta al tratamiento, la recaída, la dependencia de corticosteroides, las hospitalizaciones, los niveles terapéuticos de Infliximab, los anticuerpos antiinfliximab y la dosis de Infliximab de inducción. VD: remisión endoscópica, que se utilizó para evaluar la eficacia del tratamiento para lograr la curación de la mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn. | El estudio documentó un 70,3% de remisión clínica y un 47,2% de remisión endoscópica. Los pacientes con enfermedad perianal tenían menos probabilidades de alcanzar la remisión endoscópica y clínica. El 89,2% de los pacientes respondió inicialmente al tratamiento, pero el 30,3% experimentó al menos una recaída de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad perianal tenían una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad. El estudio halló una correlación significativa entre la enfermedad perianal y la eficacia de la terapia combinada. |
| Drobne et al. | 149 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa. | VI: la estrategia de tratamiento, que consistió en terapia combinada con Azatioprina o monoterapia optimizada con Infliximab. VD: la tasa de retención del fármaco, la curación de la mucosa, la necesidad de hospitalizaciones, la necesidad de tratamiento prolongado con corticoides y el consumo de Infliximab. | Las tasas de retención de fármacos fueron similares para la monoterapia optimizada y el tratamiento combinado tras la inducción, al final del primer año y al final del seguimiento. No hubo diferencias significativas en el consumo de esteroides al año 1 ni en la curación de la mucosa al final del seguimiento entre las dos estrategias de tratamiento. El consumo de Infliximab fue mayor en el grupo de monoterapia en comparación con el grupo de combinación al año 1, pero estas diferencias desaparecieron al final del seguimiento. La retirada de la Azatioprina eliminó el efecto ahorrador de Infliximab del tratamiento combinado. El estudio no encontró ningún beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia en términos de resultados clínicos. |
| Louis et al. | 211 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: el grupo de combinación, el grupo de retirada de Infliximab o el grupo de retirada de inmunosupresores. | VD: Tiempo transcurrido hasta la recaída, la tasa de fracaso del tratamiento, la remisión sostenida sin esteroides, los cambios en la PCRas, la calprotectina fecal, el CDEIS, la SES-CD, los niveles valle de Infliximab y los anticuerpos antiinfliximab. VI: grupo que recibe terapia combinada, grupo de retirada de Infliximab y grupo de retirada de inmunosupresores) y factores como los niveles basales de PCRus y la presencia de estenosis clínicamente significativas. | Los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión sostenida sin esteroides bajo tratamiento combinado con Infliximab e inmunosupresores presentaron un mayor riesgo de recaída y pérdida del tiempo en remisión cuando se suspendió el Infliximab. La retirada de Infliximab se asoció con un mayor riesgo de recaída en comparación con la continuación del tratamiento con Infliximab. En cambio, la retirada del tratamiento inmunosupresor no aumentó el riesgo de recaída ni la inmunogenicidad del fármaco. El estudio identificó factores de riesgo de recaída y fracaso terapéutico si se retiraba a los pacientes el tratamiento combinado. |

Tabla 1
Características de los estudios revisados

| | Muestra | Metodología | Resultados |
|---------------------------------|--|--|--|
| <p>Luber et al.</p> | <p>89 pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave tratados con Infliximab.</p> | <p>VI: la edad en el momento del diagnóstico, la condición de fumador actual, la cirugía previa por enfermedad luminal, la duración de la enfermedad en el momento de la inducción, la exposición previa a anti-TNF, el tratamiento con esteroides en el momento basal, la PCR en el momento basal, la albúmina en el momento basal y el tratamiento combinado con distintos niveles de nucleótido de 6-tioguanina (TGN) en los glóbulos rojos. VD: respuesta a la inducción (remisión o no remisión) y el tiempo transcurrido hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso del infliximab.</p> | <p>La optimización del tratamiento con Tiopurinas en función de los niveles de nucleótidos de tioguanina (TGN) durante la inducción y los 6 meses siguientes puede mejorar la farmacocinética de Infliximab. El tratamiento combinado con Tiopurinas durante la inducción se asoció a un mayor tiempo hasta la intensificación o el fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia. La continuación del tratamiento combinado durante el primer semestre tras la inducción mostró una mayor tasa de respuesta en comparación con la monoterapia. No se observó ningún beneficio adicional en la continuación del tratamiento combinado más allá del primer semestre, independientemente de los niveles de TGN. La optimización de la Tiopurina durante la inducción se asoció a una mayor tasa de respuesta, siendo los niveles de TGN ≥ 235 pmol/8 \times 10⁸ RBC un factor predictivo significativo de respuesta. La mayor edad en el momento del diagnóstico y la mayor duración de la enfermedad se asociaron con un mayor tiempo hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso de Infliximab. El tratamiento combinado, la edad en el momento del diagnóstico y los niveles iniciales de proteína C reactiva (PCR) fueron factores predictivos independientes del tiempo transcurrido hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso de Infliximab. No hubo diferencias significativas en las tasas de remisión entre el tratamiento combinado y la monoterapia con Infliximab durante el mantenimiento, salvo una tendencia a tasas más altas en el primer semestre.</p> |
| <p>Mahmoud et al.</p> | <p>543 pacientes con un total de 614 episodios de terapia combinada.</p> | <p>VI: edad, sexo, fenotipo de EII, tabaquismo, índice de masa corporal, colangitis esclerosante primaria, comorbilidad reumatológica, Infliximab frente a Adalimumab, exposición previa a anti-TNF y duración de la enfermedad. VD: aumento de la dosis de anti-TNF, la interrupción del tratamiento con anti-TNF y los niveles valle de anti-TNF.</p> | <p>Se observó que los niveles intermedios más altos de anti-TNF protegían contra la pérdida de respuesta. La aparición de anticuerpos antiadalimumab no aumentó después de suspender el inmunomodulador.</p> |
| <p>Stallhofer et al.</p> | <p>321 paciente se incluyeron en el estudio: 180 recibieron Infliximab y 141 recibieron Adalimumab. Un total de 20 pacientes recibieron terapia combinada.</p> | <p>VI: El tratamiento combinado con inmunomoduladores, el tabaquismo activo, el nivel mínimo de inhibidores del TNF, el nivel de PCR, el nivel de ADA, Infliximab (frente a Adalimumab) y la colitis ulcerosa (frente a la enfermedad de Crohn). VD: criterios de valoración de (i) recuperación de la remisión clínica, (ii) aclaramiento de ADA y (iii) recuperación de la remisión clínica junto con una respuesta farmacocinética.</p> | <p>La mediana de los niveles valle de IFX y ADL en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con inmunomoduladores fue de 30,74 (Q1: 5,02, Q3: 382,02) y 4,8 \times 10⁻⁵, respectivamente. La odds ratio (OR) para la recuperación de la remisión clínica con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 24,23 (IC del 95%: 4,33; 260,94). La OR para el aclaramiento de la ADA con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 9,24 (IC del 95%: 1,77; 80,71). La OR para la recuperación de la remisión clínica junto con una respuesta farmacocinética con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 6,49 (IC del 95%: 1,32; 52,67). El área bajo la curva (AUC) de los niveles valle, los niveles de ADA y los niveles de PCR en el punto temporal T1 para predecir el éxito del tratamiento se determinó por separado para ambos grupos de tratamiento.</p> |

Tabla 1
Características de los estudios revisados

| | Muestra | Metodología | Resultados |
|--------------------|---|--|--|
| Zeze et al. | 176 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn fueron tratados con Infliximab | <p>VI: la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, la duración de la enfermedad, el hábito tabáquico actual, la cirugía abdominal previa, el motivo de la inducción de IFX, el periodo de observación, el lugar afectado, el tipo de enfermedad, la enfermedad perianal y otros medicamentos que se estuvieran tomando en el momento de la inducción de IFX.</p> <p>VD: las puntuaciones del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (IAC), los niveles de proteína C reactiva (PCR), la curación de la mucosa (evaluada mediante la puntuación endoscópica simple para EC o la puntuación endoscópica de Rutgeerts), el resultado clínico y la aparición de acontecimientos adversos.</p> | <p>El estudio comparó los acontecimientos adversos (AA) y los AA graves entre dos grupos: Grupo EC (interrupción precoz de Infliximab) y grupo LC (interrupción tardía de Infliximab).</p> <p>El número total de EA fue mayor en el grupo EC (38,7%) en comparación con el grupo LC (21,2%). El número de EA graves fue significativamente mayor en el grupo EC (18,3%) que en el grupo LC (3,1%).</p> <p>La eficacia clínica, medida por las puntuaciones CDAI, los niveles de PCR, las puntuaciones SES-CD y las puntuaciones Rutgeerts, no difirió significativamente entre los dos grupos.</p> <p>La mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción del Infliximab fue similar en ambos grupos (60 meses en el grupo EC y 58 meses en el grupo LC).</p> |

Discusión

La investigación sobre la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn (EC) ha arrojado resultados prometedores que sugieren beneficios sustanciales en el manejo de esta enfermedad inflamatoria intestinal. A través de diversos estudios clínicos, ensayos controlados aleatorizados, y análisis observacionales, se ha acumulado evidencia que respalda la superioridad de la terapia combinada en comparación con las monoterapias y ofrece insights sobre su impacto a corto y largo plazo, así como su seguridad.

Uno de los estudios más destacados en esta revisión es el ensayo SONIC, un estudio que comparó la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Tiopurinas con las monoterapias en la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC. Los resultados del SONIC revelaron consistentemente que la terapia combinada superó a la monoterapia tanto con Infliximab como con Azatioprina. En la semana 26, la tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue significativamente mayor en comparación con la monoterapia de Infliximab (56.8% frente al 44.4%, $p = 0.02$) y la monoterapia de Azatioprina (56.8% frente al 30.0%, $p < 0.001$).

Este estudio también señaló que la terapia combinada era superior en lograr la cicatrización de la mucosa, un indicador crucial de la mejora estructural

en la enfermedad de Crohn. La tasa de cicatrización de la mucosa fue significativamente mayor en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia de Infliximab (43.9% frente al 30.1%). Estos resultados sugieren que la combinación de Infliximab y Azatioprina no solo alivia los síntomas, sino que también puede tener un impacto positivo en la progresión de la enfermedad a nivel estructural.

Otro aspecto relevante que surge de esta revisión es la capacidad de la terapia combinada para reducir la inmunogenicidad. El Infliximab, al ser un anticuerpo quimérico, tiende a provocar reacciones inmunogénicas en comparación con otros agentes anti-TNF. Sin embargo, cuando se administra en combinación con Tiopurinas, se atenúa la formación de anticuerpos antidroga (ATIs) contra el Infliximab. Esto resulta en concentraciones más altas y sostenidas del fármaco en el suero, lo que a su vez se asocia con una respuesta terapéutica más duradera. La reducción de la inmunogenicidad puede ser un factor clave en la eficacia a largo plazo de la terapia combinada.

Dai C et al. aporta más evidencia sobre este aspecto, destacando que la combinación de Infliximab y Tiopurinas no solo reduce la formación de anticuerpos antidroga, sino que también contribuye a concentraciones séricas más elevadas del Infliximab en estado de equilibrio a la semana 30. La concentración sérica media de Infliximab en el grupo de terapia combinada fue significativamente mayor en comparación con la monoterapia de Infliximab

(3.5 mg/mL frente a 1.6 mg/mL, $p < 0.001$). Este hallazgo es de importancia clínica, ya que mayores concentraciones de fármacos suelen asociarse con respuestas más robustas y duraderas.

Roblin X et al. contribuye con un enfoque temporal al analizar las tasas de éxito a lo largo de varios intervalos de tiempo. En este estudio, la terapia combinada logró tasas de éxito superiores en comparación con la monoterapia a los 6 meses, 1 año, 18 meses y 2 años. A los 6 meses, la terapia combinada obtuvo un 89% de éxito en comparación con el 79% de la monoterapia ($p = 0.6$); al año, la terapia de combinación obtuvo un 80% de éxito mientras que la monoterapia tuvo un 64% ($p = 0.2$); a los 18 meses, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraste con el 38% de la monoterapia ($p = 0.01$); y a los 2 años, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraposición al 22% de la monoterapia ($p < 0.001$).

Estos hallazgos sugieren que la terapia combinada no solo es efectiva a corto plazo, sino que también mantiene su eficacia a lo largo del tiempo, proporcionando beneficios continuos en la gestión a largo plazo de la EC. Estos resultados a largo plazo son cruciales para evaluar la utilidad sostenida de la terapia combinada en comparación con las monoterapias.

Kirchgesner Jet al. aporta una perspectiva más amplia al incluir un gran número de pacientes en su análisis. Este estudio, que abarcó a más de 15,000 pacientes con EC, comparó la efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas frente a la monoterapia con Infliximab. Los resultados indicaron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia. En el grupo de terapia combinada, el riesgo de fracaso del tratamiento fue del 20.4% en comparación con el 28.3% en el grupo de monoterapia. Además, el riesgo de hospitalización o cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn fue del 13.1% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 16.6% en el grupo de monoterapia.

Estos hallazgos respaldan la eficacia de la terapia combinada no solo en términos de control de síntomas, sino también en la reducción de eventos adversos importantes, como la necesidad de hospitalización o

cirugía. Este aspecto es fundamental en la gestión de la EC, ya que la reducción de eventos adversos no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también puede tener implicaciones económicas significativas.

Targownik LE et al. amplía aún más la perspectiva al incluir un análisis de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) que reciben al menos una prescripción de un medicamento anti-TNF. En este estudio, la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de complicaciones, como hospitalización y cirugía, en comparación con la monoterapia. El riesgo de hospitalización fue del 10% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 14% en el grupo de monoterapia. Además, el riesgo de cirugía fue del 8% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 11% en el grupo de monoterapia.

Este análisis realza la relevancia de la terapia combinada en la gestión global de la EII y sugiere que puede tener un impacto positivo en la reducción de complicaciones a largo plazo asociadas con la enfermedad de Crohn.

Al considerar la relación entre la terapia combinada y la seguridad, es esencial abordar los eventos adversos que puedan surgir con esta estrategia de tratamiento. Uno de los estudios revisados aborda específicamente la seguridad de la terapia combinada y su relación con la interrupción temprana de la misma. El estudio de Peters CP et al. evaluó la interrupción temprana de la terapia combinada y sus efectos en la inmunogenicidad y la concentración de fármacos.

Aunque se observó un mayor número de eventos adversos en el grupo de interrupción temprana en comparación con el grupo de interrupción tardía, es crucial interpretar estos resultados en el contexto de los beneficios clínicos obtenidos. Los eventos adversos reportados variaron en gravedad, desde intolerancia gastrointestinal hasta complicaciones más serias como infecciones y disfunción hepática. Sin embargo, se destacó que, en general, la seguridad de la terapia combinada parece ser adecuada, especialmente cuando se pondera en relación con los beneficios obtenidos en términos de eficacia clínica.

La relación entre la seguridad y la retirada de tratamientos también es un aspecto significativo a considerar. Mientras que la retirada del inmunomodulador no parece aumentar el riesgo de pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, se asocia con una mayor detección de anticuerpos antifármaco y niveles más bajos del fármaco en sangre. Esto sugiere que, aunque la retirada del inmunomodulador puede aumentar el riesgo de desarrollar anticuerpos contra el fármaco anti-TNF, no necesariamente conduce a una pérdida de respuesta al tratamiento. Esta información es valiosa para la toma de decisiones clínicas al evaluar la necesidad de mantener o retirar componentes de la terapia combinada.

Conclusión

En resumen, la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina emerge como una estrategia integral y eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los beneficios clínicos a corto y largo plazo, la reducción de la inmunogenicidad, la prevención de recaídas y la seguridad general respaldan su consideración como una opción terapéutica preferida. Sin embargo, se destaca la importancia de la evaluación individualizada de cada paciente, teniendo en cuenta factores como la tolerabilidad, la respuesta individual y la presencia de comorbilidades al tomar decisiones terapéuticas. La investigación actual ofrece una base sólida para la implementación de la terapia combinada en la práctica clínica y proporciona una perspectiva valiosa para futuras investigaciones y desarrollos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Carlos David Ku Chau
Avenida Honorio Delgado 430,
San Martín de Porres, Lima – Perú.
E-mail: carlos.ku@upch.pe

Bibliografía

- Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017;8(2):103. doi:10.4292/wjgpt.v8.i2.103.
- Privitera G, Pugliese D, Onali S, Petito V, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease - from traditional immunosuppressors towards the new paradigm of dual targeted therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(6):102832. doi:10.1016/j.autrev.2021.102832.
- Dai C, Huang Y-H, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: Current evidence and Perspectives. *International Immunopharmacology*. 2023;114:109545. doi:10.1016/j.intimp.2022.109545.
- Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip J-M, Del Tedesco E, Berger A-E, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: A prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-12. doi:10.1136/gutjnl-2019-319758.
- Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, Kim SC, Schneeweiss S. Calibrating real-world evidence studies against randomized trials: Treatment effectiveness of Infliximab in crohn's disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;111(1):179-86. doi:10.1002/cpt.2304.
- Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, et al. Combined biologic and immunomodulatory therapy is superior to monotherapy for decreasing the risk of inflammatory bowel disease-related complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(10):1354-63. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa050.
- Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Lix L, Tennakoon A, et al. Upfront combination therapy, compared with monotherapy, for patients not previously treated with a biologic agent associates with reduced risk of inflammatory bowel disease-related complications in a population-based cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9). doi:10.1016/j.cgh.2018.11.003.
- Reinisch W, Colombel J-F, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3). doi:10.1016/j.cgh.2014.09.031.
- Barnes EL, Goldin A, Winter RW, Collins E, Cao B, Carrellas M, et al. Sequential combination therapy versus monotherapy: A lack of benefit in time to inflammatory bowel disease-related surgery. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(11):3261-9. doi:10.1007/s10620-016-4302-3.
- Colombel J-F, Adedokun OJ, Gasink C, Gao L-L, Cornillie FJ, D'Haens GR, et al. Combination therapy with Infliximab and azathioprine improves Infliximab pharmacokinetic features and efficacy: A post hoc analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8). doi:10.1016/j.cgh.2018.09.033.
- Colombel J -F., Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with crohn's disease - a sonic post hoc analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(8):734-46. doi:10.1111/apt.13139.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1383-95. doi:10.1056/nejmoa0904492.
- de Sousa Magalhães R, Xavier S, Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, Rosa B, Moreira MJ, et al. Does perianal disease influence the efficacy of combination therapy in crohn's disease? *Digestive Diseases*. 2020;39(4):417-28. doi:10.1159/000513067.
- Drobne D, Kurent T, Golob S, Švegl P, Rajar P, Hanžel J, et al. Optimised Infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;49(7):880-9. doi:10.1111/apt.15179.
- Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, et al. Withdrawal of Infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with crohn's disease on combination therapy (spare): A Multicentre, open-label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(3):215-27. doi:10.1016/s2468-1253(22)00385-5.
- Luber RP, Dawson L, Munari S, Kariyawasam VC, Martin C, Gibson PR, et al. Thiopurines and their optimization during Infliximab induction and maintenance: A retrospective study in crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;36(4):990-8. doi:10.1111/jgh.15245.
- Mahmoud R, Schultheiss H-P, Louwers J, van der Kaaij M, van Hellemond B, Mahmmod N, et al. Immunomodulator withdrawal from Anti-TNF therapy is not associated with loss of response in inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(11). doi:10.1016/j.cgh.2022.01.019.
- Stallhofer J, Guse J, Kesselmeier M, Grunert PC, Lange K, Stalman R, et al. Immunomodulator comedication promotes the reversal of anti-drug antibody-mediated loss of response to anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 2023;38(1). doi:10.1007/s00384-023-04349-1.
- Zeze K, Hirano A, Torisu T, Esaki M, Moriyama T, Umeno J, et al. Adding thiopurine after loss of response to Infliximab versus early combination in treating Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Dis Sci [Internet]*. 2021;66(9):3124-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06600-z>.

Hepatitis colestásica por sífilis secundaria en paciente con VIH: a propósito de un caso

Cholestatic hepatitis due to secondary syphilis in an HIV patient: a case report

Carlos Segundo Cruzado-Grau ¹, Luiza Pereira-Salto ²

RESUMEN

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por el *Treponema pallidum*, y presenta una clínica variada. La afectación hepática en la sífilis secundaria es poco común (1%), pudiendo llegar hasta 3% en pacientes con coinfección por VIH. Presentamos el caso de un varón de 49 años con diagnóstico de VIH en tratamiento con TARGA y carga viral indetectable, quien acude al centro de salud por ictericia, cefalea persistente y lesiones papulares hiperpigmentadas en palmas y plantas. Tras exámenes laboratorios y una colangiopancreatografía, el paciente recibe el diagnóstico de hepatitis colestásica por sífilis secundaria. El paciente recibió tratamiento con penicilina G sódica endovenosa 3 millones de UI cada 4 horas durante 14 días, con evolución clínica favorable y mejoría de colestasis.

Palabras clave: sífilis, hepatitis, colestasis.

ABSTRACT

*Syphilis is a sexually transmitted disease caused by *Treponema pallidum*, and presents a variety of symptoms. Liver involvement in secondary syphilis is uncommon (1%), and can reach up to 3% in patients with HIV infection. We present the case of a 49-year-old man with the diagnosis of HIV on treatment with TARGA and an undetectable viral load, who attended the health center for jaundice, persistent headache, and hyperpigmented papular lesions on palms and soles. After laboratory tests and a cholangiopancreatography, the patient was diagnosed with cholestatic hepatitis due to secondary syphilis. The patient was treated with intravenous penicillin G sodium 3 million IU every 4 hours for 14 days, with a favorable clinical evolution and improvement of cholestasis.*

Keywords: syphilis, hepatitis, cholestasis.

¹ Médico Internista del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima - Perú.

² Facultad de Medicina Humana de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima - Perú.

Citar como: Cruzado-Grau C, Pereira-Salto L. Hepatitis colestásica por sífilis secundaria en paciente con VIH: a propósito de un caso. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 43-47. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.206](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.206)

Recibido: 02/04/2024 **Aprobado:** 08/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

Dentro de las enfermedades de transmisión sexual, se encuentra la sífilis, causada por el *Treponema pallidum*, la cual es una bacteria del grupo de las espiroquetas.¹ La clínica de esta enfermedad se manifiesta de diversas maneras; siendo considerada primaria la aparición de una lesión no dolorosa en los genitales externos, que puede acompañarse de adenopatías regionales. Por otro lado, la sífilis terciaria se caracteriza por la presencia de lesiones gomosas en piel, huesos o vísceras, y la neurosífilis involucra al sistema nervioso central. En el caso de la sífilis secundaria, se evidencian un conjunto de signos y síntomas como rash palmo-plantar, fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia, etc.² Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 7.1 millones de personas, comprendiendo las edades de 15 a 49 años, tuvieron diagnóstico de sífilis en el año 2020.³ Así mismo, de acuerdo con una revisión realizada en Estados Unidos, se evidenció que 15.7% presenta una coinfección de sífilis y Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo la población más afectada la masculina.⁴

En el Perú hay escasos estudios actualizados sobre la coinfección de sífilis y VIH. Uno de los estudios más recientes es el realizado en el Hospital Cayetano Heredia, abarcando un análisis desde el año 2015 hasta el 2019. En este estudio se evidenció que el 56.26% de los pacientes presentaba una coinfección de sífilis y VIH.⁵ Además, en otro estudio realizado en la ciudad de Lima, se encontró que el 16.8% de hombres que tienen sexo con hombres tenían infección por sífilis.⁶

De acuerdo con la literatura, la afectación hepática en sífilis secundaria se presenta apenas en el 1% de los pacientes; pudiendo aumentar hasta 3% en el caso de pacientes con diagnóstico de VIH.^{7,8}

Caso Clínico

Debido a la rareza de esta condición, decidimos compartir nuestra experiencia, mediante el presente caso clínico reportado en nuestra institución, con los trabajadores de salud que tengan que enfrentar un caso similar en el futuro.

Paciente varón de 49 años, con antecedente de VIH desde hace 10 años en tratamiento con TARGA (Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabina), con último control en enero del 2023 con carga viral indetectable y recuento de CD4 mayor a 500; tuberculosis pulmonar hace 8 años con tratamiento por 9 meses y viruela del mono hace 1 año. Paciente sexualmente activo, de orientación homosexual, con antecedente de conducta sexual de riesgo hace aproximadamente 2 meses.

Un mes antes de su ingreso, paciente refiere astenia, malestar general, cefalea en región occipital y coluria. Tres semanas antes del ingreso, nota lesiones eritematosas en plantas de pies asociadas a prurito. Cuatro días antes, paciente cursa con náuseas y un episodio de emesis postprandial, por lo que acude a consultorio externo de Medicina Interna, donde recibe el diagnóstico de sífilis secundaria. Exámenes de laboratorio: VDRL +512 diluciones, FTA ABS positivo, serología para Hepatitis B y C negativas, Velocidad de Sedimentación Globular y Proteína C Reactiva (PCR) aumentados, hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia. Hemoglobina y plaquetas dentro de rangos normales. Paciente recibe en consulta primera dosis de penicilina G benzatínica 2.4 millones unidades intramuscular.

Posteriormente, paciente acude a emergencia de Clínica Internacional - Sede Lima con historia de 2 días de ictericia asociada a cefalea global persistente y moderada, sin fiebre.

Al examen físico, paciente con funciones vitales estables. Presenta lesiones papulares hiperpigmentadas evolutivas en plantas de pies y muñecas. **(Figuras 1-3)** Asimismo, se evidencia lesión nodular en cuero cabelludo a nivel parietal derecho no dolorosa. Piel y mucosas ictéricas. No se evidencia muguet oral ni se palpan ganglios. Abdomen blando, depresible, no doloroso, con hepatoesplenomegalia. No se evidencian lesiones en región anal o genitales externos. Paciente lúcido, despierto, orientado en tiempo, espacio y persona. Resto de examen físico sin alteraciones.



Figuras 1-3. Lesiones papulares hiperpigmentadas evolutivas en miembros superiores e inferiores.

En emergencia se realiza ecografía abdominal completa sin hallazgos significativos y tomografía cerebral sin alteraciones. Durante la hospitalización, se amplían exámenes laboratoriales, evidenciándose anemia leve (Hb 10.9 g/dL), trombocitosis (555 mil x mL, PCR aumentado (102.9 mg/L), hiperbilirrubinemia a predominio directo (BT 5.4 mg/dL, BI 0.04 mg/dL, BD 5.40 mg/dL), con alteración de perfil hepático con colestasis intrahepática (TGO 150 U/L, TGP 202 U/L, FA 2472 U/L, GGT 2937 U/L).

Se realiza colangiopancreatografía donde se evidencian cambios iniciales de pancreatitis y colangitis, sin signos de coledocolitiasis o procesos neoformativos. (Figura 4)

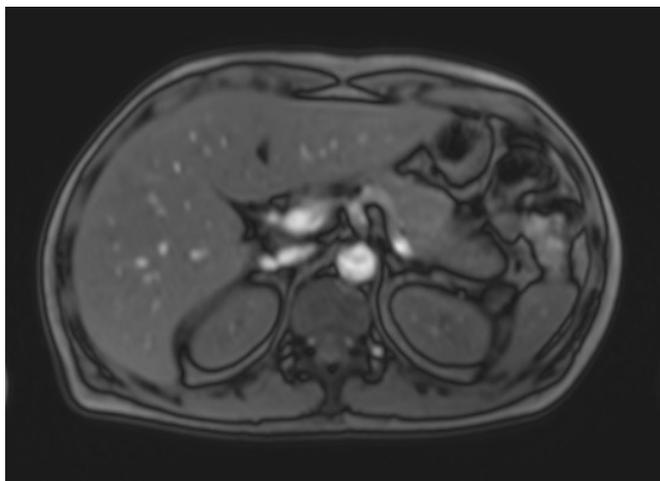


Figura 4. Colangiopancreatografía.

Asimismo, como parte de protocolo, se realiza descarte de neurosífilis, realizándose una punción lumbar, con resultados dentro de valores normales.

Se establecieron los diagnósticos de síndrome icterico más colestasis mixta debido a hepatitis por sífilis secundaria precoz, pancreatitis reactiva asociada a colangitis aguda, anemia leve por enfermedad crónica y VIH con tratamiento TARGA. Paciente recibió tratamiento con penicilina G sódica endovenosa 3 millones de UI cada 4 horas durante 14 días, con evolución clínica favorable y mejoría de colestasis.

Discusión

La hepatitis colestásica por sífilis fue reportada por primera vez en 1943, mientras que los criterios diagnósticos fueron descritos aproximadamente 11 años después.⁹ Según Mullick et al., los criterios diagnósticos se basan en la clínica de la enfermedad, asociada a positividad de la serología para sífilis, un patrón hepático colestásico en ausencia de otras causas, y la normalización de los parámetros laboratoriales tras el uso de penicilina.¹⁰

El periodo de incubación de la sífilis primaria es de 10 días a un mes, presentándose inicialmente con una úlcera no dolorosa en los genitales, que muchas veces pasa desapercibida. Por otro lado, la

sífilis secundaria tiene un periodo de incubación de 2 a 6 meses, y se presenta de múltiples maneras, desde alteraciones dermatológicas y hepáticas; hasta cardiovasculares.¹¹ Casos similares han sido descritos en la literatura.¹²⁻¹⁶ No obstante, se evidencian estudios en los que se observan lesiones distintas a las frecuentemente descritas, como lesiones ulcero necróticas dolorosas, características de la sífilis maligna rupioide; condilomas planos en genitales; así como lesiones y placas en lengua.¹⁷ Incluso se pueden observar alteraciones cardiacas relacionadas a la sífilis, observadas apenas en el 10% de pacientes luego de aproximadamente 15 años de la infección, ocasionando una endarteritis obliterante asociada al desarrollo de aneurismas y daño valvular.¹⁸

En nuestro paciente se evidencia el tipo de lesión clásica de sífilis secundaria, que se presenta en el 70% de los casos. Esta se caracteriza por una erupción maculopapular simétrica que afecta principalmente palmas y plantas de extremidades, pudiendo extenderse a tronco y rostro.^{19, 20}

Por otro lado, los pacientes que presentan una coinfección por sífilis y VIH, presentan mayor susceptibilidad de desarrollar neurosífilis rápidamente.²¹ De acuerdo con Ferreira-González et al., los resultados laboratoriales de RPR \geq 1:32 asociado a un recuento de CD4 \leq 350, son factores predictivos para el desarrollo de neurosífilis, permitiendo una sospecha diagnóstica precoz. Se recomienda realizar punción lumbar sólo en caso de afectaciones neurológicas, oftalmológicas y/o auditivas en pacientes con coinfección por VIH; así como, por fracaso del tratamiento antibiótico.²²

Conclusión

El presente caso destaca la importancia de realizar una anamnesis exhaustiva y completa, tomando en cuenta la historia sexual previa de cada paciente; así como considerar las presentaciones atípicas de la sífilis, al examen físico, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. De la misma manera, se deben investigar los posibles diagnósticos diferenciales. Debido a la complejidad de la hepatitis colestásica en contexto de un paciente con VIH, destacamos

la importancia del enfoque multidisciplinario para un diagnóstico y tratamiento precoz. Finalmente, recomendamos la continua investigación acerca de las presentaciones atípicas que pueden desarrollarse en la presente enfermedad, y la difusión del manejo utilizado para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Carlos Cruzado Grau
Av. Inca Garcilaso de la Vega 1420,
Cercado de Lima, Lima - Perú.

E-mail: carlos.cruzado@medicos.ci.pe

Bibliografía

1. Pereira FG, Leal MS, Meireles D, Cavadas S. Syphilitic hepatitis; a rare manifestation of a common disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021;14(1):77-80.
2. Rompalo A. Syphilis in patients with HIV. *UptoDate*. 2019.
3. Tsuboi M, Evans J, Davies EP, Rowley J, Korenromp EL, Clayton T, Taylor MM, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health*. 2021;9(8):e1110-e1118. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00221-7.
4. Palacios R, de la Fuente J, Murillas J, Nogueira M, Santos J. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(2):34-9.
5. Saavedra MR, Brunner S. Factores asociados al nivel de titulación de una prueba no treponémica en Lima, Perú 2015-2019. [Tesis de licenciatura]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia;2020.37p.
6. Kojima N, Park H, Konda KA, Joseph Davey DL, Bristow CC, Brown B, et al. The PICASSO Cohort: Baseline characteristics of a cohort of men who have sex with men and male-to-female transgender women at high risk for syphilis infection in Lima, Peru. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-9.
7. Kim GH, Kim BU, Lee JH, Choi YH, Chae HB, Park SM, et al. Cholestatic hepatitis and thrombocytosis in a secondary syphilis patient. *J Korean Med Sci*. 2010;25(11):1661-4. doi: 10.3346/jkms.2010.25.11.1661.
8. Reyes M, Concepción M, Cuadrado N, Dura M, Fernández L. Hepatitis colestásica como forma de presentación de sífilis secundaria. *Gastroenterología y Hepatología*. 2022;45:18-19. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.02.018>.
9. Mujumdar S, Goldenberg J, Bieser S, Pang AS, Coben R. Cholestatic Liver Injury in a Patient with Tertiary Syphilis. *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16(3):552-556. doi: 10.1159/000526247.
10. Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, Roberts AD, Parenti DM, Simon GL. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: A report of 7 cases and review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2004;39:e100-e105.
11. Greenstone CL, Saint S, Moseley RH. A Hand-Carried Diagnosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2407-2411. doi:10.1056/nejmcps062271.
12. Reyes M, Concepción M, Cuadrado N, Dura M, Fernández L. Hepatitis colestásica como forma de presentación de sífilis secundaria. *Gastroenterología y Hepatología*. 2022;45:18-19. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.02.018>.
13. Kim GH, Kim BU, Lee JH, Choi YH, Chae HB, Park SM, et al. Cholestatic hepatitis and thrombocytosis in a secondary syphilis patient. *J Korean Med Sci*. 2010;25(11):1661-4. doi: 10.3346/jkms.2010.25.11.1661.
14. Kasper P, Martin A, Nierhoff D, Goeser T. Cholestatic hepatitis with concomitant nephrotic syndrome due to late syphilis in an immunocompetent 32-year-old man. *BMJ Case Reports*. 2020;13(2):e232615.
15. Ferreira-González L, Cainzos-Romero T, Fernández-Fernández FJ, Sesma P. Hepatitis colestásica como forma de presentación de sífilis secundaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(7):487-8.
16. Ridruejo E, Mordoh A, Herrera F, Avagnina A, Mando OO. Severe Cholestatic Hepatitis as the First Symptom of Secondary Syphilis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(9):1401-4.
17. Carrada T. Sífilis secundaria: investigación clínico-epidemiológica. *Med Int Mex*. 2005; 21:517-23.
18. Arando LM, Otero GL. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(6):398-404. doi:10.1016/j.eimc.2018.12.009.
19. Alencar MS, Hammoud GJ, Massaki GM, Alencar ME, Fernandes AL. Sífilis secundária. Considerações epidemiológicas a propósito de um caso clínico. *Diagn Tratamento*. 2009;14(4):141-5.
20. Takei S, Suzuki K, Otsuka H, Watanabe S. Secondary Syphilis Rash. *JMA Journal*. 2023;6(4):546-547. doi: 10.31662/jmaj.2023-0068.
21. Greenstone CL, Saint S, Moseley RH. A Hand-Carried Diagnosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2407-2411. doi:10.1056/nejmcps062271.
22. Ferreira-González L, Rubín EP, Sesma P. Neurosífilis tras tratamiento de hepatitis sifilítica en un paciente inmunocompetente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(5):274-275.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica seronegativa, tratada con corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. Reporte de un caso

A case report of seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder treated with corticosteroids and intravenous immunoglobulin

Percy Pérez-Urrutia ^{1,2}, Sergio Matta-Ramírez ¹, Judith Patricia Fernández-Mendoza ³, Eloy Peña-Monge ³

RESUMEN

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) son enfermedades autoinmunes inflamatorias y desmielinizantes del sistema nervioso central. Presentamos el caso de un paciente varón con NMOSD seronegativo, que debutó con síndrome del área postrema; durante la hospitalización presentó deterioro neurológico progresivo, en T2 flair de la resonancia magnética cerebral se evidenció lesiones hiperintensas intramedulares, en el área postrema, en tronco encefálico y regiones periventriculares bilaterales; el dosaje de AQP4 en suero y LCR fueron negativos. El paciente recibió tratamiento con Inmunoglobulina Humana por cinco días, el cual cursó con respuesta parcial al tratamiento.

Palabras clave: NMSOD, síndrome de área postrema, AQP4-Ab.

ABSTRACT

Neuromyelitis optical spectrum disorders (NMOSD) are inflammatory and demyelinating autoimmune diseases of the central nervous system. We present the case of a male patient with seronegative NMOSD, who presented with area postrema syndrome; During hospitalization, he presented progressive neurological deterioration. In T2 flair of the brain MRI, hyperintense intramedullary lesions were evidenced, in the area postrema, in the brainstem and bilateral periventricular regions; the AQP4 dosage in serum and CSF were negative. The patient received treatment with Human Immunoglobulin for five days, which had a partial response to treatment.

Keywords: NMSOD, postreme area syndrome, AQP4-Ab.

¹ Médico internista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú.

² Docente de la Universidad San Martín de Porres, Lima - Perú.

³ Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima - Perú.

Citar como: Pérez-Urrutia P, Matta-Ramírez S, Fernández-Mendoza J, Peña-Monge E. Trastorno del espectro de neuromielitis óptica seronegativa, tratada con corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. Reporte de un caso. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 48-54. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.207](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.207)

Recibido: 16/07/2023 **Aprobado:** 08/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

NMOSD son entidades nosológicas mediadas por anticuerpos tipo IgG dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP4), distinta a la esclerosis múltiple (EM) y a la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glicoproteína de mielina de los oligodendrocitos (MOG AD); tienen diferente patogénesis y cuadro clínico más severo que estas.¹ La mayoría de los pacientes con NMOSD presentan recaídas frecuentes, cuya recuperación completa es menos probable que en la EM. Para lograr un diagnóstico confiable de NMOSD, debe haber: 1.- Presentación clínica característica, 2.- Criterios de imágenes por resonancia magnética (MRI), y 3.- AQP4-IgG positivos; Se considera NMOSD seronegativo si en ausencia de anticuerpos AQP4-IgG, cumple con las condiciones clínicas y criterios de MRI con exclusión de diagnósticos alternativos.²

Las secuelas neurológicas dependen del diagnóstico y tratamiento oportuno, así como la prevención de recurrencias con medicamentos inmunomoduladores.³

A continuación, presentamos el caso de un paciente masculino con NMOSD seronegativo, que debutó con síndrome del área postrema, con respuesta parcial al uso de inmunoglobulinas.

Caso Clínico

Paciente varón de 69 años, natural y procedente de Lima, ingeniero pesquero jubilado, fumador pesado, antecedente de enfermedad coronaria crónica, helicobacter pylori tratado, litiasis renal con infecciones urinarias a repetición, y estreñimiento crónico.

Tiempo de enfermedad de tres meses, caracterizado por pérdida de peso, hiporexia, hipo, náuseas y vómitos postprandiales, una semana antes del ingreso se agrega parestesias y debilidad progresiva de miembros inferiores que le dificultan la marcha, por lo que acude a emergencia donde se realiza tomografía cerebral, sin evidencia de lesiones, y endoscopia digestiva alta que reporta gastropatía eritematosa.

Pasa al servicio de Medicina Interna encontrándose, al examen físico, despierto, alerta, orientado en las tres

esferas, lenguaje, memoria, praxia y gnosis conservados, no alteración de los pares craneales, fuerza muscular 4/5 en miembros inferiores y 5/5 en miembros superiores, sensibilidad conservada, no signos meníngeos, romberg positivo, y persistencia de náuseas, vómitos e hipo incoercibles. Durante la hospitalización cursa con deterioro neurológico progresivo, se torna somnoliento, presenta cuadriparesia asimétrica con piramidalismo, nistagmo multidireccional, dismetría izquierda, ptosis palpebral izquierda e hipotonía severa, vejiga neurogénica, Babinski espontáneo bilateral, sensibilidad y reflejos osteotendinosos conservados.

Se realizó punción lumbar evidenciándose proteinorraquia **Tabla 1**, en la resonancia magnética cerebral y de columna dorsal, se describe lesiones confluentes y heterogéneas en sustancia periventricular bilateral, coronas radiadas, centros semi ovals, tronco cerebral incluyendo protuberancia y en mayor medida bulbo, así como medula espinal cervical de C1 a C7-D1. **(Figura 1)** Los resultados de pruebas de laboratorio se muestran en las **Tablas 2,3,4**; El dosaje de AQP4 en suero y LCR fueron negativos, **Tabla 3** no se realizó dosaje de MOG. Ante la progresión de la enfermedad y el descarte de otras patologías se concluyó que se trataba de NMOSD seronegativo y se inició tratamiento con Inmunoglobulina Humana EV por cinco días. Al término de la inmunoglobulina presentó recuperación completa de fuerza muscular en miembros superiores (5/5), parcial en miembros inferiores (3/5) quedando con secuela de vejiga neurogénica. Continuó tratamiento con dexametasona y azatioprina por vía oral, salió de alta estable con seguimiento por consultorio externo.

Tabla 1
Citoquímico en líquido cefalorraquídeo

| Variable | Resultado | Rango de referencia |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Leucocitos (cel/mm ³) | 0 | 0-5 |
| Hematíes(cel/mm ³) | 3 | 0-5 |
| Proteínas (mg/dl) | 138.8 | 15-40 |
| Glucosa (mg/dl) | 49 | 45-80 |
| Cultivo (hongos y gérmenes comunes) | No se aíslan gérmenes | |
| Tinta china | Negativo | |
| Baciloscopia | No se observan BAAR | |

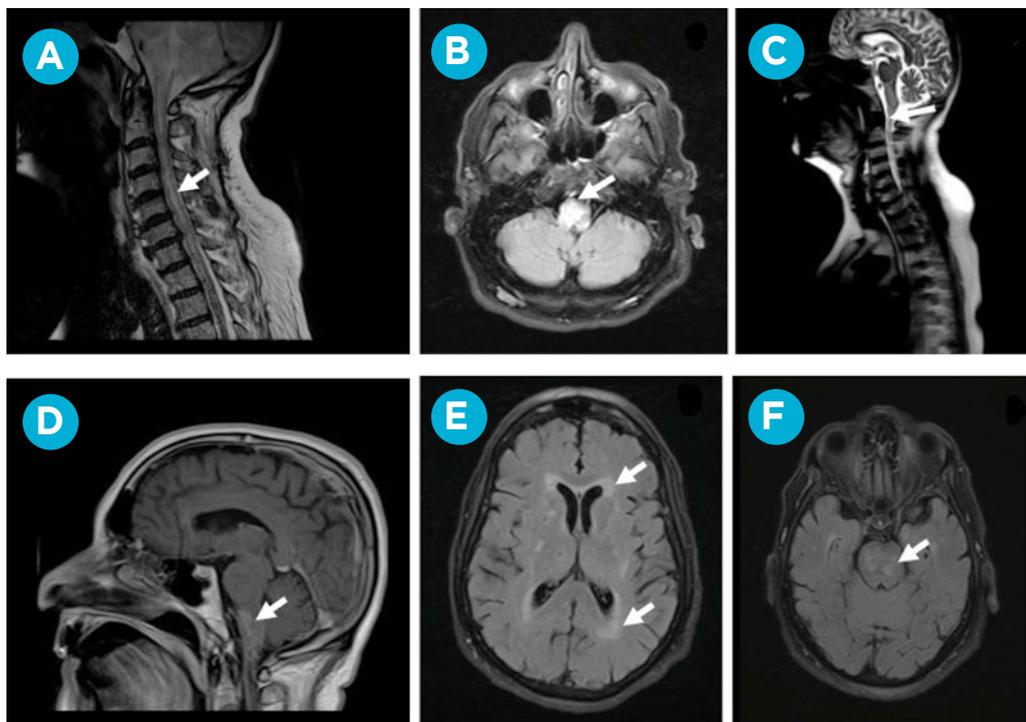


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética del caso. **A:** Lesiones hiperintensas intramedulares que comprometen desde C1 hasta C7-D1 en T2 Flair. **B:** Lesión hiperintensa en la región anteroposterior del bulbo raquídeo en T2 Flair. **C:** Lesión hiperintensa en la región dorsal del bulbo raquídeo (área postrema) en T2 Flair. **D:** Lesiones hiperintensas en tronco encefálico a predominio de mesencéfalo y bulbo en T2 Flair. **E:** Lesiones hiperintensas en regiones periventriculares bilaterales en T2 Flair. **F:** Lesiones hiperintensas bulbo en T2 Flair.

Tabla 2
Analítica basal

| Variable | Resultado | Rango de referencia (adultos) |
|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| Hematocritos (%) | 42.3 | 42-52 |
| Hemoglobina (g/dl) | 14.6 | 14-16.5 |
| Leucocitos (K/ul) | 9.31 | 4-11 |
| Neutrófilos (K/ul) | 6.38 | 1.5-7.5 |
| Linfocitos (K/ul) | 2.01 | 1-5.2 |
| Monocitos (K/ul) | 0.43 | 0.16-0.95 |
| Eosinófilos (K/ul) | 0.40 | 0-0.7 |
| Basófilos (K/ul) | 0.09 | 0-0.2 |
| Plaquetas (K/ul) | 218 | 130-400 |
| Hematíes (M/ul) | 4.68 | 4.5-6.1 |
| VCM (fl) | 86.8 | 80-99 |
| HCM (pg) | 30.8 | 27-31 |
| FA (U/l) | 67 | 46-116 |
| Bilirrubina total (mg/dl) | 0.45 | 0.3-1.2 |
| Bilirrubina directa (mg/dl) | 0.19 | 0.1-0.3 |
| TGO (U/l) | 43 | 10-49 |
| TGP (U/l) | 23 | 10-34 |

| Variable | Resultado | Rango de referencia (adultos) |
|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| Albúmina (g/dl) | 3.1 | 3.2-4.8 |
| Proteínas totales (g/dl) | 5.9 | 5.7-8.2 |
| Globulina (g/dl) | 2.8 | 2.0-3.5 |
| VSG (ml/h) | 26 | 0-30 |
| Proteína C reactiva (mg/dl) | 1.02 | 0-1 |
| CPK (U/L) | 62 | 46-171 |
| Glucosa (mg/dl) | 84 | 70-100 |
| Urea (mg/dl) | 23.26 | 21.6-55.2 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.7 | 0.6-1.1 |
| Sodio (mmol/l) | 139 | 136-145 |
| Potasio (mmol/l) | 3.53 | 3.5-5.1 |
| Cloro (mmol/l) | 103 | 98-107 |
| Vit B12 (pg/mL) | 180 | 160-800 |
| Dosaje ácido fólico (ng/mL) | 4.28 | 3-17 |
| TSH (uiU/mL) | 2.45 | 0.4-4.0 |
| T4L (ng/dL) | 0.969 | 0.8-1.9 |

Tabla 3
Perfil autoinmune

| Variable | Resultado | Rango de referencia (adultos) |
|--|-----------|-----------------------------------|
| NMO-IGG (anti AQP-4) en suero | Negativo | - |
| NMO-IGG (anti AQP-4) en LCR | Negativo | - |
| Anticuerpo antinuclear ANA (Sustrato: células Hep-2) | Negativo | - |
| Anticuerpo anti MPO (UR/ml) pANCA | <2 | <20: NEGATIVO >=20: POSITIVO |
| Anticuerpo anti PR3 (UR/ml) cANCA | <2 | <20: NEGATIVO >=20: POSITIVO |
| Anticuerpo anticardiolipina | 0.11 | <1.0: NEGATIVO >=1.0: POSITIVO |
| Anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1 | 0.52 | <1.0: NEGATIVO >=1.0: POSITIVO |
| Russell (DRVV): LA1 (s) | 39.3 | 31-44 |
| Russell (DRVV)- PNP: Neutralización con plaquetas: LA2 (s) | 31.7 | 30-38 |
| Razón LA1/LA2 | 1.23 | 0.8-1.27 |
| IgA (mg/dl) | 263 | 40-350 |
| IgG (mg/dl) | 650 | 650-1600 |
| IgM (mg/dl) | 26 | 50-300 |

Tabla 4
Perfil viral

| Variable | Resultado | Rango de referencia (adultos) |
|----------------------------------|-----------|---|
| Ac. VIH 1-2 p24 (4ta generación) | 0.11 | >=1.00 REACTIVO |
| Ac. anti-treponema pallidum | 0.13 | >=1.00 REACTIVO |
| Ac. HTLV 1-2 | 0.1 | >=1.00 REACTIVO |
| Epstein Barr Virus VCA IGM | 0.01 | NO REACTIVO <0.50, ZONA GRIS 0.50 a <1.00 REACTIVO >=1.00 |
| Epstein Barr Virus VCA IGG | 55.02 | NO REACTIVO <0.75, ZONA GRIS 0.75 a <1.00 REACTIVO >=1.00 |
| Epstein Barr Virus EBNA IGG | 22.11 | NO REACTIVO <0.50, ZONA GRIS 0.50 a <1.00 REACTIVO >=1.00 |
| Ac. anti-Toxoplasma gondi IgG | 16 | DUDOSO: 1.6-2.99 REACTIVO: >=3.0 |
| Ac. anti-Toxoplasma gondi IgM | 0.09 | DUDOSO: 0.5-0.599 REACTIVO: >=0.6 |
| Ac. citomegalovirus IgG | >250.0 | REACTIVO: >=0.6 |
| Ac. citomegalovirus IgM | 0.05 | DUDOSO: 0.85-0.99 REACTIVO: >=1.0 |
| Ac. anti-herpes - I IgM | NEGATIVO | - |
| Ac. anti-herpes - I IgG | NEGATIVO | - |
| Ac. anti-herpes - II IgM | NEGATIVO | - |
| Ac. anti-herpes - II IgG | NEGATIVO | - |

Discusión

NMOSD son enfermedades desmielinizantes inflamatorias autoinmunes poco frecuentes del sistema nervioso central (SNC), una de ellas es mediada por anticuerpos IgG dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP4). La AQP4 es el tipo de canal de agua más abundante en el SNC, ubicado específicamente en las prolongaciones terminales de los astrocitos, que forman la barrera hematoencefálica, en el epéndimo y la glía limitante.⁴ La unión patogénica de AQP4-IgG a AQP4 provoca citotoxicidad dependiente del complemento y la subsiguiente quimiotaxis de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Esto conduce a una destrucción directa de los astrocitos con muerte secundaria de oligodendrocitos, axones y neuronas, produciendo neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa y lesiones cerebrales inflamatorias que afectan los órganos circunventriculares.⁵

Hay estudios que comparan las distribuciones de lesiones cerebrales de pacientes con AQP4-ab-positivos y MOG-ab-positivos; y encuentran que ambos grupos muestran distribuciones de lesiones cerebrales similares, pero cuantitativamente diferentes.⁶

Para poder diferenciar entre NMOSD y MOG AD. Conviene recordar que las lesiones en pacientes con MOG AD son típicamente pocas (<3), comúnmente se localizan en la sustancia blanca yuxtacortical y profunda, son mal delimitadas (mullidas) y ubicadas infratentorialmente, en el tronco encefálico o los pedúnculos cerebelosos y a menudo adyacentes al cuarto ventrículo. Mientras que las lesiones en pacientes con NMOSD AQP4 positivo son típicamente adyacentes al tercer ventrículo, periacueductales o ubicadas en el área postrema.⁷

Tratándose de un paciente con resultado negativo para AQP4-Ab, utilizamos criterios de diagnóstico más estrictos para su confirmación, en general los pacientes deben tener por lo menos 2 características clínicas centrales y al menos uno de estos debe ser neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome del área postrema. Las características clínicas deben obedecer a daño en diferentes áreas del SNC. También deben cumplir criterios de imagen, si hay neuritis óptica aguda la RM de cerebro debe mostrar hallazgos normales o sólo lesiones

inespecíficas de sustancia blanca, lesión hiperintensa en T2 flair o lesión realzada con gadolinio ponderada en T1 que se extiende más del 50% de la longitud del nervio óptico o que involucra el quiasma óptico; si hay mielitis aguda deben evidenciarse lesiones intramedulares que se extienden en más 3 segmentos contiguos; si hay síndrome del área postrema, como en el caso de nuestro paciente, la RM debe mostrar lesiones dorsales del bulbo raquídeo y/o área postrema asociadas; si hay síndrome agudo del tronco encefálico, la RM debe mostrar lesiones periependimales asociadas al tronco encefálico. y otros diagnósticos deben haber sido excluidos.⁸

NMOSD difiere de la EM tanto en el tratamiento como en el pronóstico, hasta 30% pueden ser negativos para AQP4-Ab, los seronegativos tienen más lesiones cerebrales, similares a los de la EM, que los pacientes AQP4-Ab positivos. Es importante distinguirlos, porque las terapias para EM podrían exacerbar gravemente al paciente NMOSD. Hay características clínicas y de imagen, de RM con difusión funcional, que ayuda a distinguir entre estas dos patologías: los pacientes con NMOSD, AQP4-Ab negativos, muestran disminución de la anisotropía Magnética Medial y axial, pero aumento de curtosis en la sustancia blanca; la neuritis óptica es más severa en NMOSD; La mielitis en NMOSD generalmente es completa (EM generalmente es incompleta); la pérdida sensorial es más asimétrica en los casos de EM; las lesiones en la médula espinal rara vez se extienden a más de 3 segmentos vertebrales en la EM, a menudo es más de 3 segmentos en NMOSD.⁹

Los cinco criterios de Cacciaguerra permiten distinguir NMOSD de EM, estos criterios imagenológicos incluyen: La ausencia de lesiones combinadas yuxtacorticales (JC)/corticales/de fibras en U, la presencia de lesiones longitudinales de mielitis transversa extensa (LETM), la presencia de lesiones periependimales (PE) lesiones que siguen al revestimiento de los ventrículos laterales (LV), incluidas las lesiones del esplenio caloso, la ausencia de lesiones de los dedos de Dawson (DF) y la ausencia de lesiones periventriculares (PV).¹⁰

Nuestro paciente tuvo mielitis aguda y síndrome de área postrema, que obedecía a daño en diferentes áreas del SNC. Y cumple criterios de imágenes para NMOSD y se descarta EM. Cumple los 5 criterios de Cacciaguerra,

por lo que hace más probable que sea NMOSD. En cuanto a la mielitis transversa longitudinalmente extensa se puede ver en MOG AD, pero en comparación con NMOSD, es más probable que la mielitis transversa de MOG AD no realce, sea multifocal, involucre el cono medular y esté restringida a la materia gris (produciendo un 'signo H'). Por lo cual el presente caso corresponde con NMOSD.

NMOSD puede asociarse con otros trastornos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, Sjögren, colitis, enfermedad celíaca, colangitis esclerosante primaria, miastenia gravis, sarcoidosis y algunas endocrinopatías hasta en el 10% de los casos. En nuestro paciente se descartaron todas estas condiciones.¹¹

El tratamiento de la fase aguda debe iniciarse lo más temprano posible, para disminuir la discapacidad posterior, en las recaídas agudas, se recomienda metilprednisolona EV (1 g diario durante 3 a 5 días). Luego un ciclo de esteroides orales con reducción lenta durante 2 a 8 semanas. Si no hay respuesta o hay respuesta parcial dentro de los 5 días posteriores al inicio del ataque agudo se recomienda plasmaféresis (5-7 procedimientos, aproximadamente 1,5 volúmenes de plasma en días alternos, durante un período de dos semanas). El beneficio clínico de la plasmaféresis disminuye después del día 20, ya sea que se haya administrado metilprednisolona o no; por lo tanto, se recomienda iniciarla temprano. En pacientes con NMOSD con déficits neurológicos persistentes, incluso más allá del día 20 (fase aguda) y particularmente dentro de los 90 días posteriores al inicio del ataque también se puede considerar la plasmaféresis.¹²

El tratamiento con inmunoglobulina EV puede considerarse, en el tratamiento de las exacerbaciones agudas, cuando no se dispone de plasmaféresis.

Aunque hay resultados discrepantes en estudios observacionales, los beneficios adicionales de agregar Metilprednisolona al tratamiento con inmunoglobulina fueron evidentes, lo cual la convierte en una opción de terapia en fase aguda de NMOSD.¹³

Se debe tener en cuenta que algunos tratamientos para la EM, incluidos interferón- β , fingolimod,

alemtuzumab y natalizumab, aumentaron el riesgo de recaída de NMOSD.¹⁴

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es prevenir las recaídas, La azatioprina (AZA), el micofenolato de mofetilo (MMF) y el rituximab (RTX) son los agentes más utilizados para tratar el NMOSD, con mejores resultados con rituximab. Más recientemente, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales como eculizumab, inebilizumab y satralizumab reducen el riesgo de nuevas exacerbaciones, con mejores resultados con eculizumab.¹⁵

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Percy Pérez Urrutia

Jirón Pachacútec 1583 Dpto. 504,

Jesús María, Lima - Perú.

E-mail: perezurrutia81@gmail.com

Bibliografía

1. Traub, J.; Husseini, L.; Weber, M.S. B Cells and Antibodies as Targets of Therapeutic Intervention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 37. <https://doi.org/10.3390/ph14010037>.
2. Edgar Carnero Contentti, Juan Ignacio Rojas, Edgardo Cristiano. et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 45 (2020) 102428.
3. Friederike Held, Ana-Katharina Klein, Achim Berthele; Drug Treatment of Neuromyelitis Optica, Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New?. *ImmunoTargets and Therapy* 2021;10 87-101.
4. Min J.H., Kim B.J., Lee K.H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (ft720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler.* 2012; 18:113-115. doi: 10.1177/1352458511431973.
5. Hausser-Kinzel S., Weber MS El papel de las células B y los anticuerpos en la esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica y los trastornos relacionados. *Frente. inmunol.* 2019; 10 :201. doi: 10.3389/fimmu.2019.00201.
6. Yang L, Li H, Xia W, Quan C, Zhou L, Geng D, Li Y. Quantitative brain lesion distribution may distinguish MOG-ab and AQP4-ab neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur Radiol.* 2020 Mar;30(3):1470-1479. doi: 10.1007/s00330-019-06506-z. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748853.
7. Takahashi T., Fujihara K., Nakashima I., Misu T., Miyazawa I., Nakamura M., Watanabe S., Shiga Y., Kanaoka C., Fujimori J., et al. El anticuerpo anti-acuaporina-4 está involucrado en la patogénesis de la nmo: un estudio sobre el título de anticuerpos. *Cerebro.* 2007; 130 :1235-1243. doi: 10.1093/cerebro/awm062.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89full-text, commentary can be found in *Neurology* 2016 Feb 2;86(5):491.
9. Ota M, Sato N, Okamoto T, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H. Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis: Differentiation by a multimodal approach. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Nov;4(6):515-20. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.006. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26590657.
10. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, Poser CM. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology.* 1997 Jan;48(1):58-64. doi: 10.1212/wnl.48.1.58. PMID: 9008495.
11. Cai MT, Zheng Y, Shen CH, Yang F, Fang W, Zhang YX, Ding MP. Evaluation of brain and spinal cord lesion distribution criteria at disease onset in distinguishing NMOSD from MS and MOG antibody-associated disorder. *Mult Scler.* 2021 May;27(6):871-882. doi: 10.1177/1352458520939008. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32672091.
12. Gospe SM 3rd, Chen JJ, Bhatti MT. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Eye (Lond).* 2021 Mar;35(3):753-768. doi: 10.1038/s41433-020-01334-8. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323985; PMCID: PMC8026985.
13. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Carlos N, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice[Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428]. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. Epub 2021 May 25. Erratum for: *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428. PMID: 34044260.
14. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2022 Mar;11(1):123-135. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773597; PMCID: PMC8857350.
15. Li X, Tian DC, Fan M, Xiu Y, Wang X, Li T, Jia D, Xu W, Song T, Shi FD, Zhang X. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102325. doi: 10.1016/j.msard.2020.102325. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32653803.

Pioderma gangrenoso refractario y Talidomida

Refractory pyoderma gangrenous and Thalidomide

David Loja-Oropeza ¹, Maricela Vilca-Vásquez ², Bruno Loja-Vilca ³,
César Chian-García ⁴

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica que presenta seis variantes clínicas. Reportamos el caso de una mujer de 31 años, quien cursa con la forma clásica o ulcerosa de pioderma gangrenoso caracterizado por tres úlceras con secreción purulenta, de bordes irregulares, violáceos, socavados, dolorosas, de evolución tórpida, con patergia positivo, sin respuesta inicial a corticoides sistémicos. La biopsia de piel muestra infiltrado neutrofílico, sin vasculitis. No se asoció a comorbilidades subyacentes. Respuesta dramática con talidomida. La curación dejó cicatriz cribiforme. El objetivo es revisar el cuadro clínico, los criterios diagnósticos y el enfoque terapéutico de esta rara entidad. Concluimos que el diagnóstico de pioderma gangrenoso es complejo y en los casos refractarios hay buena respuesta con talidomida.

Palabras clave: pioderma gangrenoso refractario; fenómeno de patergia; signo de Gulliver; Talidomida.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis that presents six clinical variants. We report the case of a 31-year-old woman, who presents with the classic or ulcerative form of pyoderma gangrenosum characterized by three ulcers with purulent secretion, with irregular, violaceous, undermined, painful edges, with a torpid evolution, with positive pathergy, without initial response to systemic corticosteroids. Skin biopsy shows neutrophilic infiltrate, without vasculitis. It was not associated with underlying comorbidities. Dramatic response with thalidomide. The healing left a cribriform scar. The objective is to review the clinical picture, diagnostic criteria and therapeutic approach of this rare entity. We conclude that the diagnosis of pyoderma gangrenosum is complex and in refractory cases there is a good response with thalidomide.

Keywords: refractory pyoderma gangrenosum; pathergy phenomenon; Gulliver's sign; Thalidomide.

¹ Médico Especialista en Medicina Interna. Clínica Internacional Sede San Borja, Lima - Perú.

² Médico Cirujano. Policlínico San Luis, Essalud, Lima - Perú.

³ Médico Cirujano. Universidad San Martín de Porres, Lima - Perú.

⁴ Jefe del Departamento Anatomía Patológica Hospital Arzobispo Loayza, Lima - Perú.

Citar como: Loja-Oropeza D, Vilca-Vásquez M, Loja-Vilca B, Chian-García C. Pioderma gangrenoso refractario y Talidomida. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 55-60. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.208](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.208).

Recibido: 05/04/2024 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

Las dermatosis neutrofilicas constituyen un grupo de entidades de carácter no infeccioso, en la que se encuentra un infiltrado neutrofilico estéril, sin evidencia de vasculitis. Ellas incluyen el pioderma gangrenoso (PG) y el síndrome de Sweet, entre las más importantes, y la psoriasis pustulosa generalizada, eritema elevatum diutinum, hidranedinitis ecrina neutrofilica entre otras.^{1,2}

Cuando esta infiltración cutánea por neutrófilos afecta órganos profundos, se ha dado en llamar enfermedad neutrofilica. Ante esta circunstancia, es preciso investigar enfermedades asociadas. Entre ellas gammopatias monoclonales, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), neoplasias como los síndromes mieloproliferativos, collagenopatías como lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.^{1,2}

El PG es una entidad que se caracteriza por su naturaleza purulenta y necrotizante de evolución tórpida y progresiva. Se presenta más frecuentemente entre los 40 y 60 años, principalmente en mujeres. Comienza como un nódulo o placa en la región pretibial, que se ulcera y se acompaña de dolor importante. Rodeada de márgenes muy definidos con bordes violáceos o eritematosos. Las úlceras pueden ser únicas, múltiples y recurrentes, cuando curan con el tratamiento inmunosupresor lo hacen con una cicatriz hipotrófica descrita en “papel de cigarrillo”. Las manifestaciones sistémicas asociadas, incluyen, fiebre, mialgias, malestar general y pérdida ponderal.^{3,4}

Existen seis variantes de PG: la ulcerativa o clásica que suele asociarse a EII, artritis reumatoide, artritis seronegativa, gammapatia monoclonal y neoplasias hematológicas. La forma pustular, emparentada con EII. La forma bulosa asociada a EII y leucemia mielocítica aguda. La forma vegetante que no muestra asociación conocida. La forma periostomal, que puede coexistir con EII, neoplasias del tracto digestivo y gammopatias monoclonales. La forma postquirúrgica, que suelen darse posteriores a una cirugía abdominal o de mama.^{3,4}

Del universo de PG el 85% corresponden a la forma ulcerativa o clásica y de este grupo el 45% son de origen idiopático. El diagnóstico suele ser ominoso, a la fecha existen tres propuestas de criterios diagnósticos, el de Su, el Consenso de Delphi y el de PARACELSUS (acrónimo inglés).^{5,6}

En relación con el tratamiento no existe un “estándar de oro”. Las categorías de terapia incluyen tres grupos: Tópicos reservados para los casos leves, sistémicos y quirúrgicos para los casos severos.⁶ Nosotros presentamos el caso de un pioderma gangrenoso clásico, severo, refractario a corticosteroides, que respondió excelentemente a la talidomida. Se revisa la literatura.

Caso Clínico

Acudió una paciente mujer de 31 años, con tiempo de enfermedad de 6 meses de evolución, con un nódulo en el dorso del pie izquierdo tras un esguince de tobillo. En un Centro de Salud le hacen una incisión para curaciones. Recibió antibióticos y corticoides sistémicos con mala evolución, formándose dos úlceras que no cierran. Seis meses después sufre un accidente laboral con ulceración del primer dedo pie izquierdo. Las tres úlceras muy dolorosas, con secreción purulenta, con flogosis y bordes necróticos que impiden la deambulacion. (Figura 1 y figura 2)



Figuras 1 y 2. Úlceras cutáneas de bordes necróticos y socavados con secreción purulenta.

Al examen, facies cushingoide, estrías violáceas en abdomen y miembros. No sinovitis, rango articulares conservados.

En el laboratorio, presentó hemograma normal con anemia leve, en el cultivo de secreción de herida creció *Serratia marcescens* y *E. coli*. Recibió imipenem y vancomicina, con evolución estacionaria. Se hizo descarte de autoinmunidad, antinucleares, anti CCP, perfil ENA, crioglobulinas, creatinfosfoquinasa, serología para hepatitis viral B, C, lúes, HTLV-I, HIV no contributorios. También se solicitaron proteinograma electroforético con hipoalbuminemia leve. Proteína C reactiva elevada en 10.5 mg/dl. Ecografía abdominal: litiasis vesicular

Se tomó una biopsia de piel con los siguientes resultados: Epidermis con foco de necrosis, en lecho ulceroso se observa abundante infiltrado inflamatorio en dermis profunda de tipo polimorfonuclear. No se observaron vasculitis, microorganismos, granulomas ni neoplasia. (Figuras 3, 4)

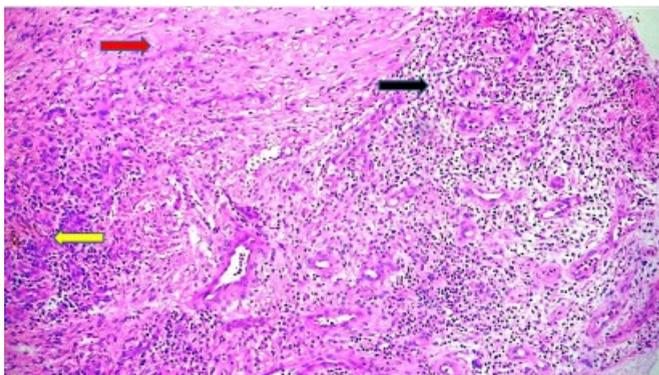


Figura 3. Áreas de fibrosis (rojo), infiltrado inflamatorio crónico, neovascularización (negro) y depósitos focales de hemosiderina (amarillo)

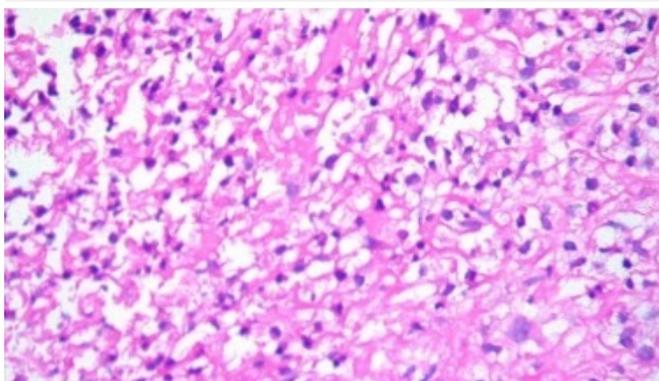


Figura 4. Infiltrado inflamatorio mixto difuso, con neutrófilos, linfocitos e histiocitos

Siete semanas después de iniciar talidomida a dosis de 200 mg diarios presenta resolución completa de las úlceras cutáneas con cicatriz cribiforme, como se muestra en las figuras 5 y 6. En el seguimiento, un año después no ha presentado recurrencia.



Fig. 5



Fig. 6

Figuras 5 y 6. Cicatriz cribiforme atrófica en “papel de cigarrillo” mostrando el Signo de Gulliver, proyección del epitelio como cuerdas que une la úlcera y la piel normal que la rodea

Discusión

Clínicamente el PG en su versión clásica se caracteriza, por la presencia de un nódulo o una pústula que se ulcera acompañada de dolor intenso, con pérdida de sustancia, de distribución centrífuga (fagedénica) de crecimiento serpiginoso, rodeada de un anillo azul violáceo, cuya superficie tiende a despegarse. El contorno se rodea de un halo eritematoso y la parte interna se presenta con múltiples orificios purulentos. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples, predominan en miembros inferiores y el tórax.^{6,7}

El fenómeno de patergia se considera un estado de hipersensibilidad inespecífica de la piel, frente a traumas menores como las producidas por la exposición a corriente eléctrica, tatuajes, picadura de insectos, biopsias o cirugía, son determinantes para generar nódulos, pústulas y ulceración nuevas o aditivas a las ya existentes, como ocurrió en nuestra paciente.⁶⁻⁸ Encontramos patergia en la enfermedad de Behcet, el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso.^{8,9}

Aun cuando los marcos de diagnóstico existentes estén validados, el diagnóstico de PG sigue siendo un

diagnóstico de exclusión, debido a la interpretación subjetiva y a la falta de marcadores objetivos de la enfermedad. En el 2019 Jockenhofer et al validaron los criterios de PARACELSUS con una sensibilidad y especificidad de 100%; Maverakis et al hizo lo propio en el 2018 con los criterios de Delphi alcanzando una sensibilidad de 86% y especificidad de 90%.^{5,6,7}

Nuestra paciente reunió 16 puntos de los 10 requeridos por PARACELSUS y para Delphi se requiere el criterio mayor y al menos 4 de 8 criterios menores, en nuestro caso, sumando al criterio mayor estuvieron presentes 7 criterios menores. (Tabla 1).

Tabla 1
Criterios de diagnóstico: Consenso Delphi. Puntuación PARACELSUS

| DELPHI | PARACELSUS |
|---|---|
| Diagnóstico, requiere el criterio mayor y al menos 4 de 8 criterios menores | Diagnóstico muy probable >10 pts |
| Criterio mayor | Criterios principales (3 puntos) |
| Biopsia con infiltrado neutrofílico. | Curso progresivo de la enfermedad. |
| | Ausencia de diagnósticos diferenciales relevantes |
| | Borde de la herida rojizo-violáceo |
| Criterios menores | Criterios menores (2 puntos) |
| Exclusión de infección por histología. | Mejoría debido al inmunosupresor. |
| Patergia | Forma de úlcera característicamente extraña |
| Historia personal de EII o artritis inflamatoria. | Dolor extremo > 4 (EVA) |
| Pápula, pústula o vesícula que se ulcera rápidamente | Fenómeno de patergia localizada |
| Eritema periférico, borde socavado y dolor a la palpación en el sitio de la ulceración. | Criterios adicionales (1 punto) |
| Múltiples ulceraciones (al menos una ocurre en la parte anterior de la pierna) | Inflamación supurativa en histopatología. |
| Cicatrices de papel cribiformes o arrugadas en los sitios de úlceras cicatrizadas | Margen de la herida socavado |
| Disminución del tamaño de las úlceras tras el tratamiento inmunosupresor. | Enfermedad sistémica asociada |

En el manejo del PG, el arsenal terapéutico que se dispone incluye el tratamiento tópico, la terapia sistémica que comprenden antiinflamatorios, inmunosupresores, inmunomoduladores, productos biológicos, terapia con moléculas pequeñas como apremilast e inhibidores JAK quinasa y el manejo quirúrgico.⁹⁻¹¹

En la terapia de la herida es recomendable el uso de solución salina y apósitos húmedos. El uso de apósitos conectada a una máquina de succión al vacío para generar presión negativa muestra en la serie de Almeida una mejoría en el 85% de los pacientes.⁶

El tratamiento tópico con tacrolimus o con

corticoides, en particular con clobetasol aplicando dos veces al día muestran resultados variables.^{6,7}

El tratamiento sistémico con corticoides consiste en administrar prednisona vía oral o metilprednisolona en pulsos endovenosos. Otros inmunosupresores con buena respuesta son la ciclosporina, micofenolato, metotrexate, azatioprina. También puede considerarse uso de inmunomoduladores como dapsona, talidomida e inmunoglobulina endovenosa. Los inhibidores de factor de necrosis tumoral como infliximab, etanercept, adalimumab muestran resultados prometedores. También se están ensayando antagonistas de interleukina 1, inhibidores de interleukina 17, inhibidores de interleukina 23 e inhibidores de janus kinasa.^{6,7,9}

En la literatura se reportan casos de PG recalcitrante, refractario o resistente que inicialmente no respondieron a diversos esquemas. Becker en su serie de 148 casos informa que la mayoría de ellos mejoraron con terapia de combinación de segunda o tercera línea. Los más usados fueron los productos biológicos y en promedio respondieron a los 6 meses con bajas tasas de recurrencia.¹⁰

En relación con la talidomida un producto con efecto sedante y antiemético fue introducido en Europa en 1957. Los primeros casos de amelia/focomelia, efecto teratogénico, atribuido a su uso en gestantes aparecieron en 1961. La cifra de afectados en toda Europa osciló entre 8,000 y 10,000 personas, por lo que fue retirado del mercado en 1962.¹⁰⁻¹²

En 1965 se reportó mejoría en el tratamiento de eritema nodoso por lepra y desde entonces se han visto buenos resultados en múltiples patologías cutáneas de carácter inflamatorio. Su acción inmunomoduladora inhibiendo la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos y la inhibición en la producción de mediadores proinflamatorios entre ellos el factor de necrosis tumoral, la interleukina 12 y el gamma interferón y su efecto antiangiogénico la hacen útil en neoplasias. Actualmente tiene aprobación para usarla en PG, síndrome de Sweet, Enfermedad de Behcet, lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide, prurigo, eritema multiforme, sarcoma de Kaposi, linfomas y mieloma múltiple.¹²

Existen alrededor de una decena de reportes que ponderan la excelente respuesta obtenida con talidomida sola o combinada en casos inicialmente refractarios. Respuestas variables con dosis de 100 a 400 mg diarios obtenidos en rangos de 5 días hasta 9 meses, sin recurrencia.¹³⁻¹⁸ En nuestro caso se obtuvo curación completa en 7 semanas y en el seguimiento un año después no ha presentado recurrencia.

Conclusión

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento del pioderma gangrenoso es difícil y complejo. No existen al momento actual guías de terapia o un algoritmo a seguir. La oferta de talidomida como inmunomodulador en los casos refractarios es una buena opción. Sería

interesante como en toda enfermedad autoinmune establecer criterios objetivos de diagnóstico, actividad y de severidad y basadas en las dianas terapéuticas elegir el manejo más adecuado.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

David Loja Oropeza
Calle Joshua Reynolds 114-101,
San Borja, Lima - Perú.

E-mail: lord1651960@yahoo.es

Bibliografía

1. Emma H. Weiss, Christine J. Ko, Thomas H. Leung, Robert G. Micheletti, Arash Mostaghimi, Sarika M. Ramachandran, et al. Neutrophilic Dermatoses: a Clinical Update. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(2):89-102. doi: 10.1007/s13671-022-00355-8.
2. Grisell Starita-Fajardo, David Lucena-López, María Asunción Ballester-Martínez, Montserrat Fernández-Guarino and Andrés González-García. Treatment Strategies in Neutrophilic Dermatoses: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 15622. <https://doi.org/10.3390/ijms242115622>.
3. Mallory L. Zaino, Courtney R. Schadt, Jeffrey P. Callen. Pyoderma Gangrenosum Diagnostic Criteria, Subtypes, Systemic Associations, and Workup. *Dermatol Clin* 2024; (42): 157-170. <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.08.003>.
4. Marcus G. Tan, Stanislav N. Tolkachjov. Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Dermatol Clin* 2024; (42) 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.12.002>.
5. Carter Haag, Trevor Hansen, Tamar Hajar, Emile Latour, Jesse Keller, Kanade Shinkai, et al. Comparison of Three Diagnostic Frameworks for Pyoderma Gangrenosum. *J Invest Dermatol* 2021;141(1):59-63. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.04.019>.
6. Ann N. Park, Aishwarya Raj, Joe Bajda, Vasavi R. Gorantla. Narrative Review: Pyoderma Gangrenosum. *Cureus*. 2024 enero; 16(1): e51805. doi: 10.7759/cureus.51805.
7. Laura Carolina Camacho-Pérez y Juan Raúl Castro-Ayarza. Pioderma gangrenoso. *Piel* 2021;36(9): 594-601. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2020.11.008>.
8. Alexandra Varol, Oliver Seifert, Chris D. Anderson. The skin pathergy test: innately useful?. *Arch Dermatol Res* (2010) 302:155-168. DOI 10.1007/s00403-009-1008-9.
9. Magdalena Lyko, Anna Rygula, Michal Kowalski, Julia Karska and Alina Jankowska-Konsur. The Pathophysiology and Treatment of Pyoderma Gangrenosum—Current Options and New Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2024, 25, 2440. <https://doi.org/10.3390/ijms25042440>.
10. Sarah L Becker, Rose Velasco, Alex G Ortega-Loayza. Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum: Clinical Burden and Unmet Needs. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023;16 2143-2152.
11. Carlo Alberto Maronese, Matthew A. Pimentel, May M. Li, Giovanni Genovese, Alex G. Ortega-Loayza, Angelo Valerio Marzano. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:615-634. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00699-8>.
12. Meng Chen, Sean D. Doherty, Sylvia Hsu. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatol Clin* 28 (2010) 577-586. doi:10.1016/j.det.2010.03.003.
13. Hecker MS, Lebowitz MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(3):490-1.
14. Jundong Huang, Lemuel Shui-Lun Tsang, Wei Shi and Ji Li. Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Hidradenitis Suppurativa Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front. Med*. 2022; 9:856786. doi: 10.3389/fmed.2022.856786.
15. Malcolm H. A. Rustin, Jeremy J. H. Gilkes, and Trevor W. E. Robinson. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(5) : 941-943.
16. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum Treated With Thalidomide. *Mayo Clin Proc* 2000;75(8):842-4.
17. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. *Int Med Case Rep J* 2016;9:61-4.
18. Umit Yavuz Malkan, Gursel Gunes, Eylem Eliacik, Ibrahim Celalettin Haznedaroglu. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. *Intern Med Case Reports J*. 2016;9:61-64. doi: 10.2147/IMCRJ.S101000.

Agranulocitosis y uso de Metimazol: reporte de dos casos

Agranulocytosis and use of Methimazole: report of two cases

Cinthia Cruz-Meza ¹, Dario Ugarte-Mercado ²

RESUMEN

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento, el desarrollo neuronal, la reproducción y la regulación del metabolismo energético. Las enfermedades de la tiroides son un problema de salud global que puede afectar sustancialmente el bienestar y salud de las personas. La disfunción tiroidea es común, fácilmente identificable y tratable, pero si no se diagnostica ni se trata, puede tener efectos adversos profundos. La prevalencia de hipertiroidismo varía de 0,2% a 1,3% en partes del mundo con suficiente aporte de yodo. La tirotoxicosis tiene varias etiologías, manifestaciones y terapias potenciales. El tratamiento adecuado requiere un diagnóstico preciso y está influenciado por las condiciones médicas coexistentes, así como por la preferencia del paciente. Dentro de las alternativas de tratamiento, una de las más usadas son los fármacos antitiroideos orales, el metimazol es el fármaco disponible en nuestro medio. La agranulocitopenia secundaria al uso de metimazol es un efecto adverso raro pero grave y potencialmente mortal. Se presenta el reporte de dos casos de pacientes con hipertiroidismo que desarrollaron agranulocitosis y que recibían tratamiento con metimazol.

Palabras clave: agranulocitosis, metimazol, hipertiroidismo.

ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for growth, neuronal development, reproduction and the regulation of energy metabolism. Thyroid diseases are a global health problem that can substantially affect people's well-being and health. Thyroid dysfunction is common, easily identified and treatable, but if left undiagnosed and untreated, it can have profound adverse effects. The prevalence of hyperthyroidism varies from 0.2% to 1.3% in parts of the world with sufficient iodine intake. Thyrotoxicosis has several etiologies, manifestations, and potential therapies. Appropriate treatment requires an accurate diagnosis and is influenced by coexisting medical conditions as well as patient preference. Among the treatment alternatives, one of the most used is oral antithyroid drugs, methimazole is the drug available in our environment. Agranulocytopenia secondary to methimazole use is a rare but serious and potentially fatal adverse effect. The report of two cases of patients with hyperthyroidism who developed agranulocytosis and who received treatment with methimazole is presented.

Keywords: agranulocytosis, methimazole, hyperthyroidism.

¹ Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú.

² Médico Endocrinólogo del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima - Perú.

Citar como: Cruz-Meza C, Ugarte-Mercado D. Agranulocitosis y uso de metimazol: reporte de dos casos. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 61-65. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.209](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.209)

Recibido: 16/07/2023 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La tirotoxicosis es una condición médica con varias etiologías, manifestaciones y terapias potenciales, se define como el exceso de hormonas tiroideas en el organismo.¹ El hipertiroidismo es una forma de tirotoxicosis debida a una síntesis y secreción inadecuadamente altas de hormonas tiroideas por la tiroides. En los Estados Unidos, la prevalencia de hipertiroidismo es de aproximadamente 1,2 % (0,5 % manifiesto y 0,7 % subclínico); las causas más comunes incluyen la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico.² Un metaanálisis Europeo estimó una tasa de prevalencia media del 0,75 % para hombres y mujeres, y una tasa de incidencia de 51 casos por 100.000 por año. En las economías avanzadas, la prevalencia de la enfermedad tiroidea no diagnosticada está disminuyendo debido a la mayor disponibilidad de pruebas de función tiroidea.¹

En general, la tirotoxicosis puede ocurrir si (a) la tiroides es excesivamente estimulada por factores tróficos; (b) activación constitutiva de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea, lo que conduce a la liberación autónoma del exceso de hormona tiroidea; (c) las reservas tiroideas de hormona preformada se liberan pasivamente en cantidades excesivas debido a una agresión autoinmune, infecciosa, química o mecánica; o (d) hay exposición a fuentes extratiroideas de hormona tiroidea, que pueden ser endógenas (estroma ovárico, cáncer de tiroides diferenciado metastásico) o exógenas (tirotoxicosis facticia).²

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune en el que los anticuerpos contra el receptor de tirotrópica estimulan el receptor de TSH, aumentando la producción y liberación de hormona tiroidea.²

La tirotoxicosis no tratada se asocia con pérdida de peso, osteoporosis, fibrilación auricular, eventos embólicos, debilidad muscular, temblor, síntomas neuropsiquiátricos y, en algunas ocasiones, colapso cardiovascular y muerte.²

Una de las formas de tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves es con drogas antitiroideas del grupo de las tionamidas como el propiltiouracilo, el

carbimazol y el metimazol, éste último sigue siendo el más usado en nuestro medio, generalmente es utilizado como terapia de preparación previo a la administración de yodo radiactivo o cirugía. Una de las reacciones adversas descritas por el uso de metimazol es la agranulocitosis.^{3,4}

Asimismo, la glándula tiroides tiene un rol importante en la hematopoyesis por lo que puede influir en el recuento de neutrófilos, aunque no hay evidencia de que en pacientes con un conteo basal de neutrófilos disminuido esté asociado a aumento de riesgo de agranulocitosis por antitiroideos, por lo que hallar neutropenia en el contexto de hipertiroidismo constituye un dilema diagnóstico. A pesar de ello, al administrarse tratamiento antitiroideo el tiempo de recuperación es entre 14 a 55 días y va en paralelo a la recuperación a eutiroidismo.⁵

Caso Clínico

Mujer de 39 años, antecedente de hipertiroidismo (Enfermedad de Graves), de diagnóstico reciente 3 semanas antes de su ingreso, por lo que inició tratamiento con metimazol a dosis de 60 mg/día que tomaba regularmente desde el momento del diagnóstico. Acude a emergencia con síntomas de odinofagia, fiebre, malestar general y tos que iniciaron 15 días antes de su ingreso, además pérdida de peso 10 kg en 1 mes.

Llega con frecuencia cardiaca de 150 latidos por minuto y presión arterial 113/ 60 mmHg, temperatura 39 grados centígrados. Faringe congestiva con lesiones aftosas. Escala de Burch y Wartofsky 40 puntos. Bocio palpable y visible con cuello en posición normal. En cuanto a los análisis de laboratorio al ingreso, hemograma con leucocitos 784 mm³, y 5.3 neutrófilos, abastados 0, linfocitos 695, hemoglobina 13g/dL, plaquetas 447,900; T4 libre 4.55 ng/dl (valor de referencia 0,79 - 2,35) y TSH <.0.015 µIU/ml (valor de referencia 0.465 - 4.68). El diagnóstico fue tirotoxicosis por hipertiroidismo primario debido a enfermedad de Graves y neutropenia febril (reacción adversa medicamentosa al metimazol: agranulocitosis). La paciente recibió tratamiento con cobertura antibiótica amplia, factor estimulante de colonias de granulocitos (300mg/día por 4 días), aislamiento invertido, suspensión del metimazol entre otras medidas. Tuvo evolución favorable, remisión

de agranulocitosis al séptimo día de hospitalización. (Tabla 1) Fue dada de alta con indicación de terapia definitiva con l 131.

Tabla 1
Evolución de leucocitos de pacientes

| | Ingreso DIA 1 | DIA 2 | DIA 4 | Dia 7 |
|-------------------|------------------|-------|-------|--------|
| PACIENTE 1 | | | | |
| Leucocitos | 784 | 1021 | 1205 | 9208 |
| Neutrófilos | 5.3 | 11.7 | 96.4 | 5616,9 |
| PACIENTE 2 | | | | |
| Leucocitos | 1200 | 895 | 1256 | 13186 |
| Neutrófilos | 240 | 344.4 | 703,4 | 8834,6 |

Caso Clínico

Mujer de 34 años, antecedente de enfermedad de Graves diagnosticado hace 3 años, venía tomando metimazol a dosis de 60 mg/día regularmente desde un mes antes de su ingreso por emergencia, a donde acude con tiempo de enfermedad de 7 días, con síntomas de odinofagia, fiebre, malestar general y disnea. Llega con frecuencia cardiaca de 129 latidos por minuto, presión arterial 140/ 50 mmHg, temperatura 40 grados centígrados. Presentaba ingurgitación yugular, no soplo cardiaco, escala de Burch y Wartofsky 45 puntos. Bocio palpable y visible con cuello en hiperextensión. En cuanto a los análisis de laboratorio del ingreso, hemograma con leucocitos 1200 x mm³, neutrófilos 240, abastionados 0, linfocitos 600, hemoglobina 8.83 g/dL, plaquetas 266,600; T4 libre 6.76 ng/dl (valor de referencia 0,79 - 2,35), T3 libre 22.40 pg/mL (valor de referencia 2.32 a 6.08), TSH <0.015 µU/ml (valor de referencia 0.465 - 4.68). Finalmente, el diagnóstico fue tirotoxicosis por hipertiroidismo primario descompensado tormenta tiroidea por enfermedad de Graves y neutropenia febril (reacción adversa medicamentosa al metimazol). La paciente recibió tratamiento con cobertura antibiótica amplia, factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 300mg/día, aislamiento invertido, tuvo evolución desfavorable inicialmente, desarrolla neumonía intrahospitalaria, ingresó a UCI y requirió de varias sesiones de plasmaféresis, posteriormente evolución lenta favorable, con indicación de tratamiento definitivo con l 131.

Discusión

El tratamiento para hipertiroidismo por enfermedad de Graves incluye medicamentos antitiroideos, terapia con l131 y cirugía. Los antitiroideos orales son el tratamiento primario de la enfermedad de Graves. La selección del tratamiento también debe tener en cuenta la disponibilidad local y costos asociados.² El objetivo de la terapia con antitiroideos orales es lograr que el paciente sea eutiroideo de la manera más rápida y segura posible. Uno de los problemas asociado con la terapia oral del hipertiroidismo es la agranulocitosis.^{2,4}

La agranulocitosis generalmente ocurre 2 a 3 meses después de la administración de metimazol y tiene una incidencia baja (alrededor de 0,1 a 0,5%), pero una vez que se desarrolla, la tasa de mortalidad puede ser de hasta 4.0-6.3%.^{6,7} Las pacientes reportadas venían tomando metimazol de forma regular en promedio 1 mes antes del ingreso hospitalario, empezando sus síntomas 2 semanas después del inicio del tratamiento con dicho fármaco.

El diagnóstico de agranulocitosis inducida por antitiroideos orales se considera cuando los pacientes muestran un recuento de granulocitos de menos de 500/l, después de la administración de dichos fármacos. Se denomina resolución de agranulocitosis con recuperación de recuentos de granulocitos hasta 500/l o más.^{7,8} Las pacientes presentaron neutropenia febril, resolvieron la agranulocitosis entre el cuarto y séptimo día luego del ingreso, recibiendo factor estimulante de colonias de granulocitos, antibióticos, así como suspensión de la ingesta de metimazol. El tratamiento con factor estimulante de colonias es eficaz en casos de agranulocitosis inducida por drogas antitiroideas, siendo el tiempo de recuperación mejor en pacientes asintomáticos (2.3 +/-1 día) que en pacientes sintomáticos: 5.5 +/- 3.5 días.⁹ Ambas pacientes recibieron tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, el cual fue eficaz, teniendo respuesta en el tiempo esperado (4-7 días).

Las reacciones adversas a los medicamentos son más frecuentes con dosis más altas de metimazol.^{6,7} Por lo tanto, es importante usar una dosis que

logre el objetivo clínico de normalización de la función tiroidea razonablemente rápido, mientras se minimizan los efectos adversos del fármaco.² La dosis sugerida por la American Thyroid Association (ATA): 5 a 10 mg si la T4 libre es 1 a 1.5 veces el límite superior normal; 10 a 20 mg para T4 libre 1.5 a 2 veces el límite superior normal; y 30–40 mg para T4 libre 2-3 veces el límite superior de lo normal. Estas pautas generales deben adaptarse al paciente individual, incorporando información adicional sobre los síntomas, el tamaño de la glándula y los niveles totales de T3 cuando sea relevante.²

En un estudio de 391 pacientes con enfermedad de Graves no tratada, que empezaron a recibir metimazol ó propiltiouracilo, aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con metimazol desarrolló hepatotoxicidad, reacciones cutáneas en el 31.9% del grupo que recibió metimazol a dosis de 30mg/día, y 1 paciente del grupo usuario de metimazol desarrolló agranulocitosis (recuento absoluto de neutrófilos <500/l).¹⁰

Ante los posibles efectos adversos, la ATA recomienda reconsiderar el tratamiento con antitiroideos en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos basal < 1000/mm³ o niveles de transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior normal. Por ello antes de iniciar el tratamiento con metimazol se recomienda que los pacientes realicen un hemograma completo inicial, incluido el recuento de glóbulos blancos con diferencial, y un perfil hepático que incluya bilirrubina y transaminasas.²

Se debe informar a los pacientes sobre los efectos secundarios de los antitiroideos orales y la necesidad de reportar al médico de inmediato si desarrollan erupción cutánea pruriginosa, ictericia, heces acólicas u orina oscura, dolor abdominal, náuseas, fatiga, fiebre o faringitis.^{2,9,10} Las pacientes reportadas presentaron dolor faríngeo y fiebre, una de ellas además disnea y fatiga, síntomas considerados de reporte inmediato al médico.²

Conclusión

En conclusión, la agranulocitosis se describe que ocurre en 0,35% de los pacientes que reciben

metimazol.^{1,2} En la mayoría de estos pacientes, se presenta en los primeros 90 días de tratamiento. Aunque la agranulocitosis asociada a metimazol es poco común, es potencialmente mortal. Ocurre con más probabilidad en los pacientes que reciben dosis altas. Es importante informar al paciente los síntomas de alarma de reacción adversa a metimazol, asimismo tener en cuenta los posibles efectos adversos en el seguimiento que se realiza con los pacientes usuarios de este fármaco. La agranulocitosis es una emergencia médica que debe tratarse lo antes posible.

Agradecimiento:

A los médicos del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo por las facilidades para la realización del presente reporte de casos.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Cynthia Cruz Meza
Av. Guardia Civil 421 - 433,
San Borja, Lima - Perú.

E-mail: cynthia.cruz@unmsm.edu.pe

Bibliografía

1. Peter N. Taylor, Diana Albrecht, Anna Scholz, Gala Gutierrez-Buey, John H. Lazarus, Colin M. Dayan and Onyebuchi E. Okosieme. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews | Endocrinology* Vol 14. May 2018. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
2. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Oct 2016.1343-1421.http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229.
3. Manrique-Hurtado H. y Pinto-Valdivia M. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered.* 2013; 24:109-113.
4. Jesús Rocca Nación, Héctor Valdivia Carpio, Hugo Arbañil Huaman, Nancy Loayza Urcia. Agranulocitosis inducida por metimazol. A propósito de tres casos. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo.* 2002; 5 (1-2) : 79-83.
5. Scappaticcio L, Maiorino MI, Maio A, Esposito K, Bellastella G. Neutropenia in patients with hyperthyroidism: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Mar;94(3):473-483. doi: 10.1111/cen.14313. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32799342.
6. Andersohn, F., Konzen, C., & Garbe, E. (2007). Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Annals of Internal Medicine*, 146(9), 657. doi:10.7326/0003-4819-146-9-200705010-0000910.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
7. Jiayi Li, Xiaowen Zhang, Lintong Li, Qiaoling Zhu, Weihong Ge, Cheng Ji, "Risk Factors for Granulocytopenia in Patients with Graves' Disease Receiving Antithyroid Drugs", *International Journal of Endocrinology*, vol. 2023, Article ID 9935195, 5 pages, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/9935195>.
8. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Amino N, Iyauchi A 2009 Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid* 19:559-563.
9. Wang Y, Li X, Yang Q, Wang W, Zhang Y, Liu J, Zheng L, Zha B. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Effectively Shortens Recovery Duration in Anti-Thyroid-Drug-Induced Agranulocytosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 22;10:789. doi: 10.3389/fendo.2019.00789. PMID: 31824417; PMCID: PMC6882865.
10. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Ito K, Taniyama M 2012 Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:310-315..

Normas para la publicación de artículos en Interciencia Médica

Interciencia médica es una revista científica de la Clínica Internacional (Perú), de acceso libre e inmediato a toda la comunidad científica nacional e internacional, que tiene por misión la difusión de la investigación biomédica, a través de la publicación de artículos de investigación del área clínica y experimental, rigurosamente seleccionados; asimismo, se publican artículos orientados a la formación continua, elaborados por profesionales o investigadores de alto prestigio, quienes tratan exhaustivamente temas de destacado interés conceptual y clínico de la medicina actual.

La revista recibe manuscritos de artículos, elaborados por investigadores y profesionales nacionales e internacionales, no limitándose a los autores de nuestra institución, sino a todo profesional que muestre interés en dar a conocer su investigación a través de nuestra revista; la cual es publicada en un volumen anual, con cuatro números durante el año en los meses de marzo, junio, setiembre y diciembre.

Los artículos publicados en la revista Interciencia médica tienen la calidad de investigaciones inéditas y originales; toda vez que, su elaboración se realiza bajo los altos estándares internacionales, atravesando por procesos de revisión por pares, lo que permite evaluarlos en cuanto a su precisión científica, novedad e importancia.

TEMÁTICA

- Medicina básica y clínica
- Salud pública
- Salud ocupacional
- Salud ambiental
- Nutrición
- Neurociencias
- Inmunología
- Epidemiología

1. SECCIONES DE LA REVISTA

Editorial

Es elaborado por equipo editor o editores invitados. El texto es de estructura libre y debe ser aproximadamente

2500 palabras, puede contener figuras y tablas; y debe comunicar novedades y análisis sobre las políticas editoriales o aspectos relevantes de la temática de la revista.

Artículo original

Son publicaciones primarias que comunican resultados de investigaciones. Los trabajos experimentales deben guiarse del Randomised trials CONSORT (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>), mientras que los estudios observacionales del Observational studies STROBE (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>).

Los ensayos clínicos requieren que “cualquier proyecto de investigación que asigne prospectivamente sujetos humanos a grupos de intervención y comparación para estudiar la relación de causa y efecto entre una intervención médica y un resultado de salud”, deben registrarse antes del inicio de la inscripción de pacientes. Además, estos ensayos deben ser registrados en el registro de ensayos clínicos peruanos (REPEC, <https://ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/>), en caso de un estudio realizado en el extranjero deben estar inscritos en la International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, <https://trialsearch.who.int/>). Deben ser de aproximadamente 4500 palabras, puede contener figuras y tablas. Son revisados por pares.

Revisiones sistemáticas

Son publicaciones primarias que comunican resultados de revisiones sistemáticas que se guían del Systematic reviews PRISMA (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>). Deben ser de aproximadamente 4500 palabras, pueden contener figuras y tablas. Son revisados por pares.

Casos clínicos

Son publicaciones primarias que realizan una descripción ordenada, de los síntomas y acontecimientos que le

ocurren a un paciente en el curso de una enfermedad. Además de proporcionar datos complementarios, como los procedimientos diagnósticos, el razonamiento clínico, la conclusión diagnóstica, el tratamiento empleado y la evolución del enfermo.

Un caso clínico será publicado cuando constituya una novedad o una rareza. Deben ser de aproximadamente 2000 palabras, puede contener figuras y tablas. Son revisados por pares.

Artículo de revisión narrativa

Es una publicación secundaria, basada en una revisión cuidadosa de información de excelente calidad sobre un tema actual y pertinente, presenta una estructura libre y un aproximado de 5000 palabras con ilustraciones.

Cartas al editor

Discuten brevemente los resultados de algún artículo publicado en la revista. Deben ser de aproximadamente 1000 palabras, puede contener figuras y tablas.

2. ENVÍO DEL MANUSCRITO

Se realiza por la plataforma <https://intercenciamedica.com/>, para lo cual debe inscribirse como usuario, lector, autor y revisor, luego llenar el formulario adecuadamente y enviar el manuscrito.

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

- Debe ser original e inédito, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas, ni haber sido aceptado para su publicación.
- El archivo de envío debe estar en formato Microsoft Word.
- El texto con tipo de letra Arial, interlineado sencillo, 12 puntos de tamaño de fuente; se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL) y todas las ilustraciones, figuras y tablas se deben encontrar insertadas en los lugares del texto apropiados. Y no al final.
- Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.

3. PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

3.1. Carta de presentación

Es el documento dirigido al Editor en jefe de la revista, el cual debe acompañarse al manuscrito y donde los autores declaran:

- Haber leído las políticas editoriales de la revista y

las pautas mencionadas en este documento.

- Estar de acuerdo con la política de acceso abierto y los compromisos de los autores.
- Que todo lo vertido en el manuscrito es veraz y que todos los autores se hacen responsables.
- Deben indicar por qué debe publicarse el trabajo. Opcionalmente pueden sugerir tres revisores.

3.2. Estructura de los manuscritos

Esta información describe el manuscrito y será utilizada como metadatos. Debe ser la misma indicada en el sistema durante el envío.

- **Título** (inglés y castellano)
- **Autores** (nombres y apellidos). Los nombres pueden ir completos (Juan José) o los siguientes con inicial (Juan J.). Los apellidos pueden ir el paterno y materno, recomendable unido por un guión (Pérez-Moreno) o solamente el paterno (Pérez), no se acepta otras formas (Pérez M.).
- **ORCID de cada autor.** Si el autor no cuenta con el ORCID iD, puede crearlo en el sitio: <https://orcid.org>
- **Correo electrónico** de cada autor.
- **Institución.** Se refiere a la institución donde se realizó el trabajo de investigación o donde trabaja el autor. Solo se acepta una institución académica (universidad). Se aceptan hasta tres niveles de institución, ordenadas por jerarquías (Universidad X, Facultad A, Departamento N).
- **Dirección institucional.** Opcional, la dirección de correo institucional del autor para correspondencia.
- **Resumen** (castellano e inglés). Estructurado: Objetivo, metodología, resultados relevantes, discusión y conclusiones, 250 palabras como máximo.
- **Palabras clave** (castellano e inglés). Cinco palabras clave. [vocabulario Decs]
- **CREDIT.** Rol de cada autor. Ver Contributor Roles Taxonomy, <https://casrai.org/credit/>.
- **Declaración de conflicto de intereses.** En caso de no tener qué declarar, debe hacerse explícito en la forma siguiente: "Ninguno declarado por los autores".
- **Declaración de financiamiento.** Señalar la institución que financió la investigación y el código del proyecto o financiamiento. En caso de no tener qué declarar, debe hacerse explícito en la forma siguiente: "El estudio no contó con financiamiento".
- **Aspectos éticos y legales.** Sobre la aprobación del proyecto de investigación por un comité de bioética (lo cual también debe ser mencionado en material y métodos), sobre permisos legales

para la realización de la investigación (leyes sobre trabajos con recursos genéticos, protección de los conocimientos colectivos de los pueblos indígenas vinculados a los recursos biológicos, etc.). En caso de no haber necesitado debe declarar: “Los autores declaramos que no hemos violado ningún aspecto ético, ni omitido ninguna norma legal al realizar la investigación y la elaboración del presente manuscrito”.

- **Agradecimientos.** Debe ser explícitamente a las personas que colaboraron en la ejecución de la investigación o que dieron algún aporte intelectual significativo a la elaboración del manuscrito.

3.3. Estructura de los artículos según las secciones:

- Artículo original: Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión.
- Artículo de revisión sistemática: Introducción, Objetivos, Materiales y métodos, Resultados y Discusión.
- Casos clínicos: Introducción, Presentación del caso, Discusión, Conclusiones.
- Artículo de revisión narrativa [síntesis]: Introducción [con las preguntas de investigación y/u objetivos], seguido del desarrollo narrativo y reflexivo (Estado del arte), y la Discusión/conclusiones.

3.4. Pautas para presentación de informes y listas de verificación

Con la finalidad de presentar investigaciones biomédicas con informaciones completas y transparentes, Interciencia médica solicita la presentación y aplica el uso de listas de verificación en la evaluación editorial y la revisión por pares. Por lo que los autores, en la elaboración de su manuscrito deben revisar las guías para la investigación en salud de EQUATOR Network.

- Ensayos controlados aleatorios (CONSORT)
- Protocolos para protocolos controlados aleatorios (SPIRIT)
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) y protocolos (PRISMA-P)
- Estudios observacionales (STROBE)
- Informes de casos (CARE)
- Investigación cualitativa (COREQ)
- Estudios diagnósticos/pronósticos (STARD y TRIPOD)
- Evaluaciones económicas (CHEERS)
- Estudios preclínicos en animales (LLEGAR)

3.5. Unidades de medida, otros símbolos y abreviaturas

Para las unidades de medición se utiliza el Sistema Internacional de Unidades (<https://www.inacal.gob.pe/metrologia/categoria/sistema-de-unidades-de-medida>)

[inacal.gob.pe/metrologia/categoria/sistema-de-unidades-de-medida](https://www.inacal.gob.pe/metrologia/categoria/sistema-de-unidades-de-medida))

Las abreviaturas siguen las normas del castellano (<https://www.rae.es/dpd/abreviatura>), al igual que las siglas (<https://www.rae.es/dpd/sigla>), los acrónimos (<https://www.rae.es/dpd/acrónimo>) y los símbolos (<https://www.rae.es/dpd/símbolo>).

3.6. Ilustraciones

Se consideran tablas, figuras y cajas, nominadas en el texto con números arábigos consecutivos (p.e.: Figura 1, Tabla 1, Caja 1, etc.).

Las tablas se usan para proporcionar información cuantitativa, pero también para comparaciones textuales, se presentan siempre como tablas de Word o de Excel, pero nunca como imágenes. La estructura de las tablas será: el nombre de la tabla (p.e.: Tabla 2), seguido del título de la tabla (p.e.: Información demográfica de los pacientes) y de la leyenda con las explicaciones del caso (p.e.: Se muestra el número de individuos, por sexo y edad según la procedencia). Luego el cuerpo de la tabla, que incluye el encabezado y las filas con información. Adicionalmente pueden incluirse notas a pie de tabla que corresponden a llamados en el cuerpo de la tabla.

Las figuras, incluyen fotos (en formatos originales), gráficos y diagramas en formatos editables (p.e.: Excel, o vectoriales como SVG, AI), mapas y otras imágenes en tamaños naturales o con anchos de 17 cm y resolución de 300 dpi. Todas las figuras deben haber sido elaboradas o de propiedad de los autores. En todo caso debe contarse con los permisos de reproducción. La estructura de una figura incluye a la figura seguida en la parte baja del nombre (Figura 1) y la leyenda suficientemente explicativa de la figura, como para entenderla sin recurrir al texto.

3.7. Bibliografía

Interciencia médica usa el sistema de citación por numeración arábica en superíndice en el texto. El estilo de referencia según el Citing Medicine, 2nd Edition [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>].

Ejemplos:

References:

2. Mendoza JA, Watson K, Baranowski T, Nicklas TA, Uscanga DK, Hanfling MJ. The walking school bus and children's physical activity: A pilot cluster randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011;128(3):537-544. doi: 10.1542/peds.2010-3486
3. Dirks KN, Wang JYT, Khan A, Rushton C. Air pollution exposure in relation to the commute to

school: A Bradford UK case study. *Int J Environ Res Public Health*.2016;13(11):1-10. doi: 10.3390/ijerph13111064

4. Smith L, Norgate SH, Cherrett T, Davies N, Winstanley C, Harding M. Walking school buses as a form of active transportation for children: a review of the evidence. *J Sch Health*. 2015;85(3):197-210. doi: 10.1111/josh.12239

Cita directa:

Reference:

5. Alcock P, May M. *Social policy in Britain*. 4th ed. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2014.

Más ejemplos en: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

4. PROCESO DE REVISIÓN

Revisión editorial. A cargo del equipo editorial y consiste en la revisión de los requerimientos de las políticas y calidad del manuscrito. Dura aproximadamente una semana. En caso de ser rechazado, en algunos casos se indicará si es posible volver a presentar el manuscrito con los cambios mencionados.

Revisión por pares (peer review). Este proceso lo realiza un Editor encargado, cercano a la especialidad del tema del manuscrito. El editor revisa el trabajo y puede pedir correcciones. Cuando se encuentra listo, el manuscrito es enviado a por lo menos dos revisores de la especialidad para que examinen el manuscrito e informen su evaluación y sugerencias. Dependiendo de los contenidos del manuscrito, los editores podrán solicitar, además, evaluaciones técnicas, estadísticas y farmacológicas, cuando los trabajos se refieran a ensayos clínicos y utilización de fármacos. Todas las revisiones están basadas en las recomendaciones de Equator Network (<https://www.equator-network.org/>). El editor encargado toma la decisión de aceptar el trabajo con modificaciones, o rechazarlo en base a los comentarios y sugerencias de los revisores, comunicando a los autores las principales deficiencias. La aceptación con correcciones es conducida por el editor encargado, y el autor tiene como máximo el plazo de un mes para subsanar los requerimientos. Pasado dicho tiempo, si no se ha recibido una nueva versión, la revista considerará retirado el artículo. El editor encargado presentará el manuscrito final aprobado al equipo editorial. Esta etapa podría durar entre dos a cuatro meses.

Artículo en prensa. El Comité Editorial establece la decisión de publicar el trabajo, pudiendo solicitar otras correcciones o aclaraciones a los autores, considerándose a partir de este momento como artículo en prensa. El Comité Editorial envía el manuscrito final a producción donde se podrían solicitar las ilustraciones en sus formatos

originales para la confección de la prueba de galeras. Esta etapa tiene una duración de dos semanas.

Prueba de galera. El Comité Editorial enviará una prueba de galeras final al autor de correspondencia, quien podrá solicitar correcciones menores y deberá darsu consentimiento para publicación. Sin el consentimiento de publicación el artículo no se publicará. Dicha revisión debe realizarse en cinco días naturales como máximo, puesto que la demora en la devolución de galeras puede retrasar la publicación del artículo. No se admiten modificaciones en la estructura de los trabajos ya aceptados, pueden aprobar dichos cambios o sugerir modificaciones.

5. POLÍTICAS DE PLAGIO

Interciencia médica considera el plagio como la apropiación de las ideas, procesos, resultados o textos de otra persona sin dar el correspondiente crédito; reconociendo como fraudes y malas conductas: la fabricación (invención de datos o resultados), y la falsificación (manipulación de los materiales de investigación, equipos, procesos para alterar los datos o resultados, así como también el cambio u omisión de datos o resultados), entre otros. Interciencia médica no tolera el plagio, ni fraudes ni malas conductas por lo cual establece mecanismos para evitarlo y remediarlo:

- Durante el proceso editorial, Interciencia médica evita la publicación de plagios, fraudes y malas conductas utilizando la opinión de pares revisores y la revisión de textos utilizando el software antiplagio Ithenticate como herramientas informáticas para detectarlo. Interciencia médica es participante de Similarity Check que usa Ithenticate.
- Si Interciencia médica detecta o se ve alertado y confirma casos de plagios, fraudes o malas conductas en un artículo publicado, el Equipo Editor procederá según los lineamientos y recomendaciones del Committee on Publication Ethics, acciones que podrían conducir a la retracción del artículo ([COPE - http://publicationethics.org/](http://publicationethics.org/)).

6. ÉTICA DE PUBLICACIÓN Y MALA CONDUCTA CIENTÍFICA

Ética en general

Interciencia médica se adhiere a los propósitos y las sugerencias del Committee on Publication Ethics (COPE), así como respalda la declaración de la World Association of Medical Editors (WAME) sobre la Policy Statement on Geopolitical Intrusion on Editorial Decisions. Interciencia médica también sigue las indicaciones del Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dadas en la Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.

El envío de un manuscrito a *Interciencia médica* implica que todos los autores han leído y aceptado su contenido y que el manuscrito se ajusta a las políticas de la revista.

Integridad del autor

Interciencia médica se adhiere a la Responsible research publication: international standards for authors [Kleinert S & Wager E (2011) Responsible research publication: international standards for authors. A position statement developed at the 2nd World Conference on Research Integrity, Singapore, July 22-24, 2010. Chapter 51 in: Mayer T & Steneck N (eds) Promoting Research Integrity in a Global Environment. Imperial College Press / World Scientific Publishing, Singapore (pp 317-28).

En resumen:

- La investigación que da origen a la obra debe haberse realizado de manera ética y responsable y debe cumplir con toda la legislación pertinente.
- Los autores deben presentar los resultados de sus investigaciones de manera clara, honesta y sin fabricación, falsificación o manipulación inadecuada de los datos.
- Los autores deben esforzarse por describir los métodos utilizados en la investigación de manera clara e inequívoca para que otros puedan confirmar sus hallazgos, es decir las obras deben tener información necesaria para que puedan ser repetibles, reproducibles y trazables.
- La obra enviada para publicación debe ser original, no ser plagiada y no debe haberse publicado anteriormente en ningún otro lugar.
- Los autores deben asumir la responsabilidad colectiva del trabajo presentado y publicado.
- La autoría de las publicaciones de investigación debe reflejar con precisión las contribuciones de los individuos al trabajo y sus informes.
- Las fuentes de financiamiento y los conflictos de intereses relevantes deben ser divulgados.

Integridad de los editores

Interciencia médica se adhiere a la Responsible research publication: international standards for editors [Kleinert S & Wager E (2011) Responsible research publication: international standards for editors. A position statement developed at the 2nd World Conference on Research Integrity, Singapore, July 22-24, 2010. Chapter 51 in: Mayer T & Steneck N (eds) Promoting Research Integrity in a Global Environment. Imperial College Press / World Scientific Publishing, Singapore (pp 317-28).

En resumen:

- Los editores somos responsables de todo lo publicado en la Revista *Interciencia Médica*.

- Los editores toman decisiones justas, imparciales e independientemente de cualquier consideración comercial o interés ajeno a la calidad académica de las obras y garantizar un proceso de revisión por pares justo y apropiado.
- Los editores deben adoptar políticas editoriales que fomenten la máxima transparencia y la información completa y honesta.
- Los editores deben proteger la integridad del registro publicado mediante la publicación de correcciones y retractaciones cuando sea necesario y la investigación sospechosa o supuesta y la mala conducta de publicación.
- Los editores deben estar alerta a la posible mala conducta de un editor o revisor.
- Los editores deben evaluar críticamente la conducta ética de los estudios en humanos y animales.
- Los revisores y autores deben estar enterados y conocer qué se espera de ellos.
- Los editores deben contar con políticas adecuadas para manejar los conflictos de intereses editoriales.

Investigación con humanos

Todo manuscrito que refiera una investigación que involucre participantes humanos, material o datos humanos debe haberse realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y debe haber sido aprobado por un comité de bioética. El manuscrito debe presentar (en material y métodos) una declaración que detalle el nombre del comité de bioética, el número de referencia cuando corresponda, de dicha investigación. Si al estudio se le otorgó una exención de requerir aprobación ética, esto también deberá detallarse en el manuscrito (incluido el nombre del comité de ética que otorgó la exención). La documentación, así como información adicional para respaldar esto deben estar disponibles a pedido del Editor. Los manuscritos podrán ser rechazados si el Editor considera que la investigación no ha sido realizada dentro de un marco ético adecuado. En casos excepcionales, el Editor puede comunicarse con el comité de ética para obtener más información.

Los estudios de ensayos clínicos deben ser registrados en la base de datos accesible al público, para el caso de ensayos clínicos realizados en el Perú, estos deben estar registrados en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos en el Perú (REPEC), en caso de estudio de otra nacionalidad, deben estar inscritos en la plataforma International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Si el ensayo clínico no fue registrado o fue registrado en fecha posterior a su realización, el Editor evaluará las condiciones o su rechazo.

Herramientas y procedimientos clínicos

Los autores que notifiquen el uso de un nuevo

procedimiento o herramienta en un entorno clínico, por ejemplo, como un avance técnico o informe de un caso, deben dar una justificación clara en el manuscrito de por qué el nuevo procedimiento o herramienta se consideró más apropiado que la práctica clínica habitual para cumplir la necesidad clínica del paciente. Se espera que los autores hayan obtenido la aprobación del comité de ética y el consentimiento informado del paciente para cualquier uso experimental de un nuevo procedimiento o herramienta en el que no haya una ventaja clínica clara basada en la necesidad clínica antes del tratamiento.

Consentimiento para participar

Toda investigación que involucre a participantes humanos debe contar con el consentimiento informado para participar en el estudio (o de sus padres o tutores legales en el caso de menores de edad). Este procedimiento debe declararse y según el caso detallarse si es necesario en el manuscrito. Para manuscritos que informen estudios que involucren a grupos vulnerables (por ejemplo, pacientes inconscientes) donde exista la posibilidad de coerción (por ejemplo, prisioneros) o donde el consentimiento no haya sido completamente informado, los manuscritos serán considerados a discreción del editor y pueden ser remitidos a un grupo interno de supervisión editorial para un mayor escrutinio. Se debe obtener el consentimiento para todas las formas de datos de identificación personal, incluidos los datos biomédicos, clínicos y biométricos.

Sexo y género en la investigación (SAGER)

Deben considerarse las pautas indicadas Sex and Gender Equity in Research – SAGER – guidelines (SAGER) e incluir consideraciones de sexo y género cuando sea pertinente. Los autores deben usar los términos sexo (atributo biológico) y género (moldeado por circunstancias sociales y culturales) con cuidado para evitar confundir ambos términos. Los títulos de los artículos y/o los resúmenes deben indicar claramente a qué sexo(s) se aplica el estudio. Los autores también deben describir en segundo plano, si se pueden esperar diferencias de sexo y/o género; informar cómo se tuvo en cuenta el sexo y/o el género en el diseño del estudio; proporcionar datos desagregados por sexo y/o género, cuando corresponda; y discutir los respectivos resultados. Si no se realizó un análisis de sexo y/o género, se debe dar la justificación en la Discusión.

Investigación con animales

La investigación experimental con animales debe cumplir con las pautas nacionales o internacionales y cuando sea apropiado, la investigación debe haber sido aprobada por un comité de ética. Interciencia médica se adhiere a los principios fundamentales que se deben cumplir al realizar investigaciones en animales según las pautas del International Council

for Laboratory Animal Science (ICLAS), así como la normativa peruana (Ley de protección y bienestar animal N° 30407). El manuscrito debe detallar el cumplimiento de las directrices pertinentes y/o la aprobación por un comité de bioética (incluyendo el nombre del comité de ética y el número de referencia en su caso). Si a un estudio se le ha otorgado una exención de requerir aprobación ética, esto también debe detallarse en el manuscrito (incluido el nombre del comité de ética que otorgó la exención y las razones de la exención). El Editor tendrá en cuenta los problemas de bienestar animal y se reserva el derecho de rechazar el manuscrito, especialmente si la investigación involucra protocolos que son inconsistentes con las normas comúnmente aceptadas de investigación con animales. En casos excepcionales, el Editor puede comunicarse con el comité de ética para obtener más información.

No se considerarán los manuscritos que presenten estudios que hayan empleado métodos de anestesia o eutanasia que no concuerden con las normas aceptadas para las mejores prácticas veterinarias (p. ej., hidrato de cloral, éter y cloroformo). Las decisiones de no considerar manuscritos que presenten tales métodos de anestesia o eutanasia son independientes del comité de bioética que lo aprueba y de cualquier trabajo publicado previamente. Recomendamos que los autores consulten las directrices para la eutanasia de animales de la American Veterinary Medical Association (AVMA), como un recurso de orientación sobre las mejores prácticas veterinarias para la anestesia y la eutanasia de animales.

Investigaciones que involucren la biodiversidad

Se debe incluir en el manuscrito una declaración que detalle el cumplimiento de las pautas pertinentes y/o los permisos o licencias apropiados cuando se utilicen organismos, biodiversidad genética o conocimientos tradicionales (p.e.: animales, plantas, bacterias) según las leyes nacionales (Ley N.º 26839 Ley sobre la Conservación y el Aprovechamiento Sostenible de la Diversidad Biológica; Ley N.º 28216 Ley de protección al acceso a la diversidad biológica peruana y los conocimientos colectivos de los pueblos indígenas; Decreto Supremo N.º 001-2008-MINAM sobre la implementación del Convenio CITES en el Perú; Ley N.º 27811 Ley que establece el régimen de protección de los conocimientos colectivos de los pueblos indígenas vinculados a los recursos biológicos).

Depósito en colecciones científicas

Para respaldar la reproducibilidad, los especímenes de prueba de todas las plantas y animales silvestres descritas en un manuscrito deben depositarse en un herbario u otra colección científica reconocida quebrinde mantención y acceso al material depositado.

La información sobre el espécimen váucher y quién lo identificó debe incluirse en el manuscrito.

Investigación en medicina complementaria y alternativa

Interciencia médica está comprometida con la investigación basada en la evidencia. La investigación en medicina complementaria y alternativa debe llevarse a cabo bajo estándares y umbral de evidencia que cualquier otra investigación médica. Por lo tanto, además del cumplimiento de las políticas de la revista, se espera que los estudios en medicina complementaria y alternativa estén adecuadamente controlados (ya sea que se comparen con un placebo o un medicamento convencional), cegados (cuando corresponda), aleatorizados y con potencia estadística suficiente para interpretar los resultados con confianza estadística y precisa. Los estudios que informan un tratamiento/ técnica de medicina complementaria y alternativa en comparación solo con otro tratamiento/técnica de medicina complementaria y alternativa no son suficientes para probar la eficacia del tratamiento en cuestión. Los estudios en los que se complementa un tratamiento convencional con una técnica de medicina complementaria y alternativa sólo son válidos si se comparan con el mismo tratamiento convencional complementado con un placebo. No es ético que tratamientos/técnicas de medicina complementaria y alternativa en humanos o animales, se hayan llevado a cabo sin evidencia previa adecuada de que el tratamiento/técnica muestra algún potencial terapéutico. Los manuscritos deben incluir evidencia que tome la forma de datos objetivos y medibles de literatura previamente publicada y revisada por pares que se adhiere a principios científicos (por ejemplo, trabajo in vitro o celular). Otras formas de evidencia no son válidas. Los manuscritos que describan trabajos que carezcan de esta evidencia no serán considerados por motivos éticos.

Consentimiento informado para publicación

Todos los manuscritos que incluyan detalles, imágenes o videos relacionados de una persona en particular, deben contar con el consentimiento informado por escrito para la publicación de estos detalles de esa persona (o de sus padres o tutores legales en el caso de menores de edad). El consentimiento debe ser explícitamente para la publicación de sus datos bajo la licencia *Creative Commons Attribution License 4.0* (de modo que estarán disponibles gratuitamente en Internet). Si la persona ha fallecido, se debe obtener el consentimiento para la publicación de su familiar más cercano. El manuscrito debe incluir una declaración de que se obtuvo el consentimiento informado por escrito para su publicación.

Disponibilidad de datos

Dentro del marco de ciencia abierta, Interciencia médica recomienda encarecidamente que todos los conjuntos de datos en los que se basan las conclusiones del artículo estén disponibles para los lectores en repositorios de acceso abierto o se presenten como tablas en el artículo o en apéndices adicionales, en formato legible por máquina (como hojas de cálculo), y cuando exista alguna norma establecida por la comunidad para compartir datos, Interciencia médica exige el depósito de datos (por ejemplo, datos genómicos, ácidos nucleicos o secuencias de proteínas), dichos datos deben estar disponibles para que los editores y revisores los evalúen durante la revisión por pares y deben divulgarse sin restricciones al público en el momento de la publicación.

Declaraciones de disponibilidad de datos y materiales

Todos los autores deben incluir una sección de "Disponibilidad de datos y materiales" en sus manuscritos, el cual detalle dónde se pueden encontrar los datos que respaldan sus hallazgos. Si sus datos no se pueden compartir abiertamente, incluya una declaración a tal efecto y proporcione el motivo por el cual los datos no se pueden compartir abiertamente. Los editores pueden rechazar el manuscrito si se determina que las restricciones son indebidamente prohibitivas. El conjunto de datos deberá ser citado en el artículo con la información mínima recomendada por DataCite y seguir el estilo de la revista. Los identificadores de conjuntos de datos, incluidos los DOI, deben expresarse como URL completas.

7. POLÍTICA DE ACCESO ABIERTO

Interciencia médica publica sus contenidos en acceso abierto (Open Access), con el objetivo de que cualquier persona con una conexión a Internet pueda acceder libremente sin ninguna restricción de tipo económico, técnico o legal a la información científica, académica y cultural. Nuestro propósito de acceso abierto está basado en las definiciones de Budapest (BOAI, 2002) que define al acceso abierto como: "disponibilidad gratuita en la Internet pública, para que cualquier usuario la pueda leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, con la posibilidad de buscar o enlazar todos los textos de estos artículos, recolectarlos para indexación exhaustiva, usarlos como datos para software, o utilizarlos para cualquier otro propósito legal, sin barreras financieras, legales o técnicas, distintas de la fundamental de ganar acceso a la propia Internet", la de Berlín (2003) que además señala que los autores deben garantizar a todos los usuarios por igual, el derecho gratuito, irrevocable y mundial de acceder a un trabajo erudito; lo mismo que a la licencia para copiarlo, usarlo, distribuirlo, transmitirlo

y exhibirlo públicamente; y para hacer y distribuir trabajos derivados en cualquier medio digital, para cualquier propósito responsable, siempre que se de reconocimiento apropiado de autoría y al acuerdo de Bethesda (2003) que define a la investigación científica y sus objetivos como: “un proceso interdependiente donde cada experimento es informado por el resultado de otros. Los científicos que hacen investigación y las sociedades profesionales que los representan tienen un gran interés en asegurarse que los resultados de las investigaciones serán difundidos lo más inmediata, amplia y efectivamente posible”.

8. POLÍTICAS DE LICENCIA DE USO Y DERECHOS DE AUTOR

Licencia de uso

Los artículos publicados en *Interciencia médica* tienen licencia Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Usted es libre de: Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente. Esta licencia es aceptable para Obras Culturales Libres. La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia.

Bajo los siguientes términos: Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>].

Derechos de autor (copyright)

Los autores que publican en *Interciencia médica* mantienen todos sus derechos y pueden copiar, distribuir o reutilizar estos artículos, siempre que se cite correctamente al autor y la fuente original.

Aviso de derechos de autor/a

Los autores retienen los derechos de las obras publicadas en *Interciencia médica*:

- Los autores tienen derecho de marca y patente, y también sobre cualquier proceso o procedimiento descrito en el artículo.
- Los autores pueden presentar a la revista trabajos difundidos como pre-print en repositorios de acceso abierto. Esto debe hacerse conocer en la carta de presentación del trabajo.
- Los autores tienen derecho de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente el artículo publicado en la revista *Interciencia médica*;

por ejemplo, colocarlo en un repositorio institucional, siempre y cuando se otorgue el reconocimiento de su publicación inicial en *Interciencia médica*.

- Los autores retienen el derecho a afectar una posterior publicación de su trabajo, de utilizar el artículo o cualquier parte de aquel (por ejemplo: una compilación de sus trabajos, notas para conferencias, tesis, o para un libro), siempre que indiquen su publicación inicial se realizó en la revista *Interciencia médica* mediante la referencia adecuada.

9. AUTORÍA

Interciencia médica adopta la definición de autor del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), que indica que un autor debe cumplir los siguientes cuatro criterios:

1. Contribuciones sustantivas al concepto o diseño del trabajo, o a la adquisición de datos, su análisis o su interpretación; y
2. Redacción del trabajo o revisión crítica del contenido intelectual más relevante; y
3. Aprobación final de la versión para publicar; y
4. Aceptar asumir responsabilidad sobre todos los aspectos del trabajo garantizando que las cuestiones relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte de este se investiguen y resuelvan apropiadamente.

El autor corresponsal

Es el autor que asume la responsabilidad principal de la comunicación con la revista durante el proceso de envío del manuscrito, revisión por pares y publicación. El autor corresponsal asegura de que todos los requisitos administrativos de la revista, como proporcionar detalles de autoría, aprobación del comité de ética, documentación de registro de ensayos clínicos y divulgaciones de relaciones y actividades, se completen e informen correctamente, aunque estos deberes pueden delegarse a uno o más autores.

Los colaboradores que cumplan con menos de los cuatro criterios de autoría anteriores no deben figurar como autores, pero deben ser reconocidos en Agradecimientos.

Roles de los autores

Con motivo de dar transparencia a las actividades de autor, *Interciencia médica* utiliza la taxonomía Credit (Contributor Roles Taxonomy, <https://casrai.org/credit/>) la cual considera 14 categorías, las cuales serán informadas al cuerpo editor con la presentación del manuscrito.

Compromisos de los autores

- Los autores de manuscritos enviados a *Interciencia médica* aseguran que el trabajo es original, y que no

contienen plagios, es decir fragmentos o ilustraciones de obras ya publicadas ni por otros autores o por los autores del manuscrito presentado.

- Los autores de manuscritos enviados a Interciencia médica confirman la veracidad y trazabilidad de los datos e información, esto es, que no se han alterado para sesgar afirmaciones o hipótesis y que los lectores puedan tener acceso a la mencionada información y reproducirla.
- Si los editores lo consideran apropiado, los autores de los artículos deben poner a disposición también las fuentes o los datos en que se basa la investigación.
- Los autores no deben publicar artículos en los que se repitan los mismos resultados ya publicados en una revista científica. Así mismo, la presentación simultánea del mismo manuscrito a múltiples revistas es considerada éticamente incorrecta y un mal comportamiento.
- Los autores deben proporcionar siempre la correcta indicación de las fuentes y los aportes mencionados en el artículo.
- Los autores se comprometen también a revisar la literatura científica más actual y relevante del tema presentado en el manuscrito.
- Conflicto de intereses y divulgación: todos los autores están obligados a declarar explícitamente que no hay conflictos de intereses que puedan haber influido en los resultados obtenidos o las interpretaciones propuestas. Los autores también deben indicar cualquier financiación de agencias y/o de proyectos de los que surge el artículo de la investigación.
- Errores en los artículos publicados: cuando un autor identifica en su artículo un importante error o una inexactitud, deberá inmediatamente informar a los editores de la revista y proporcionarles toda la información necesaria para listar las correcciones pertinentes en la parte inferior del mismo artículo.

10. PAGOS POR RECEPCIÓN O PUBLICACIÓN

La revista no impone cargos o tasas por la publicación de artículos enviados por los autores ni cargos por la recepción de manuscritos.

11. DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico indicados en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

