

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **Elaboración y análisis de un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico para el abordaje multidisciplinar de la Mastitis Granulomatosa Idiopática**

Tesis Presentada por:

**Laura López Vendrell**

Para optar por el grado académico de Doctora

Tesis realizada bajo la dirección de:

**Dra. Lidia Blay Aulina**

**Dr. Manel Cremades Pérez**

**Dra. Iciar Pascual Miguel**

Tutorizada por:

**Dr. Joan Francesc Julian Ibáñez**

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 2025









## AGRADECIMIENTOS

Al escribir estas líneas me he podido dar cuenta del crecimiento que he realizado elaborando este proyecto de tesis doctoral. Un crecimiento, en gran parte académico y profesional, pero sobre todo personal. Un crecimiento que no hubiera podido experimentar sin todas las personas que me han acompañado en todos y cada uno de los momentos. Personas que se han hecho muy importantes en mi vida y que una y otra vez me han demostrado que todo esfuerzo vale la pena y que todo parece más sencillo si estás bien rodeado.

Hay muchas personas a las que estoy muy agradecida, pero me gustaría destacar en primer lugar, a mis directores.

A la Dra Blay, muchísimas gracias por estar des del primer momento acompañándome y por confiar en mí. Por estar siempre disponible a cada hora y cualquier momento del día. Siempre encontrando una solución ante cualquier imprevisto y sobre todo por no dejarme abandonar incluso cuando ni yo misma creía que podría seguir adelante.

Muchísimas gracias al Dr Cremades por estar hasta el final a mi lado. Muchas gracias por su gran ayuda, conocimiento y por confiar en mí. Gracias por marcar siempre pautas realistas con una metodología impecable y con un criterio que seguiría siempre sin dudarlo porque sé que sería el correcto y con el que podríamos llegar hasta donde nos propusiéramos. Gracias también por haberme acompañado durante la residencia, en cada uno de los momentos, des de los más duros y difíciles, hasta en los más alegres.

Gracias a la Dra Pascual por ser la referente y principal ayuda en la UPM. Gracias también por haberme transmitido el conocimiento como cirujana y confiar en mi para realizar los primeros pasos en aquellas cirugías de mama que requerían de gran impecabilidad y cuidado. Gracias por haber estado en este camino y ayudarme a conseguir todo tipo de datos clave de la manera más rápida y eficaz posible facilitando de esta manera el camino.

Al Dr Julian, muchísimas gracias también por confiar en mí. Por haber sido un ejemplar tutor y Jefe de Servicio que me ha demostrado que se puede ser igual de buen profesional que buena persona. Muchas gracias por acompañarme durante la residencia, apoyándome en uno de los momentos más tristes de mi vida y en uno de los cambios más importantes, siempre mostrando el lado más personal y sin dejar de dar buenos consejos. Estoy muy agradecida de haber podido realizar este proyecto de Tesis Doctoral bajo su tutorización.

A la Dra Piqueras, mi compañera de residencia y una de las personas más importantes de mi vida. Gracias por cuidarme siempre tanto, sin dejar que abandone ni tire la toalla en ningún momento. No estaría escribiendo estas palabras sin haber tenido la suerte de compartir contigo esta gran etapa como cirujana y ahora como amiga.

Gracias a los adjuntos del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Germans Trias y Pujol. En especial agradecer a la Dra Torres por confiar en mi en los primeros pasos como cirujana y hasta el último día en la última guardia, enseñándome y demostrando lo que es ser una gran trabajadora, constante y sobre todo buena persona. Gracias al Dr Corral, por su naturalidad y sinceridad. Gracias por confiar en mí y dejarme hacer los primeros pasos en aquellas cirugías de mayor complejidad que a su lado parecían tan fáciles.

Muchas gracias a todos los residentes de cirugía con los que tuve el privilegio de compartir los cinco años de residencia: Albert, Andrea, Edward, Iva, Marta, Carlota, Sara, Clara, Cristina, Christian, Anna, Dani, Celia, Aleix, Rosa y Carla. Formar parte de este equipo fue una gran suerte que aún llevo conmigo.

Muchísimas gracias al Dr Olivé y a la Dra Casafont-Solé, del Servicio de Reumatología del Hospital Universitari Germans Trias y Pujol. Gracias por todas las correcciones y explicaciones sobre una patología que al inicio era una gran desconocida y ha acabado siendo un reto tan importante en mi vida.

A mis compañeros y amigos en esta nueva etapa de Radiología, Enric y Yuxin. Gracias por ayudarme en cada pequeño paso. Formar equipo con vosotros ha demostrado que lo hace todo más fácil y que nos hace avanzar más y mejor.

Gracias a mis amigas Olga, Joana, Mariona, Sara, Lluïsa, Gabriela, Zoe, Sofia y a mis amigos Dani y Mauricio. Por estar siempre a mi lado haciendo que los peores días hayan sido menos desagradables. Gracias por apoyarme siempre en mis decisiones y por acompañarme en todos los proyectos de mi vida. Gracias también a mis amigas Flor y Laura que, desde Argentina, me acompañan con un apoyo e ilusión que no me deja abandonar nada de lo que me proponga.

Muchísimas gracias a Miquel, compañero de vida sin el cual no podría haber llegado hasta aquí. Gracias por estirarme cuando no podía seguir, gracias por no dejarme abandonar y sobre todo por cuidarme tanto.

A mi madre Anna, a mi hermano Carlos y a mi hermana Mercè, no puedo reflejar con palabras como de agradecida estoy de seguir caminando y contando siempre con vuestro apoyo incondicional en todos y cada uno de mis pasos.

Finalmente quería agradecer a mi padre Carlos, la persona más importante de mi vida. Aunque ya no esté, sé que estaría muy orgulloso de donde he llegado gracias a todas las personas que me han acompañado en esta etapa a la que doy fin con una gran alegría y eterno agradecimiento.





## ABREVIACIONES

**MGI:** Mastitis granulomatosa idiopática

**LGI:** Lobulitis granulomatosa idiopática

**BIRADS:** *Breast Imaging Reporting and Data System*

**EN:** Eritema nodoso

**IL:** Interleucinas

**BAG:** Biopsia con aguja gruesa

**PAAF:** Punción aspiración con aguja fina

**ACO:** Anticonceptivos orales

**ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**LM:** Lactancia materna

**CK:** *Corynebacterium kroppenstedtii*

**CT:** *Corynebacterium tuberculostrictum*

**RM:** Resonancia magnética

**STIR:** Short Time Inversion Recovery

**Tbc:** Tuberculosis

**Rx tórax:** Radiografía de tórax

**ECA:** Enzima convertidora de la angiotensina

**Ig:** Inmunoglobulina

**AS:** Analítica de sangre

**FR:** Factor reumatoide

**ANA:** Anticuerpos antinucleares

**ANCA:** Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

**Anti-DNA-ds:** anticuerpos anti-ADN bicatenario

**PAS:** Iniciales en inglés de ácido periódico de Schiff

**GMS:** plata metenamina de Grocott - Gomori

**PCR:** Proteína C reactiva

**PPD:** Prueba cutánea de derivado proteico purificado

**VSG:** Volumen de sedimentación globular

**PDN:** Prednisona

**PG:** Prostaglandinas

**NK:** Natural Killer

**ISc:** Inmunosupresores convencionales

**MTX:** Metotrexato

**AZT:** Azatioprina

**TPMT:** Tiopurina Metiltransferasa

**MMF:** Micofenolato de Mofetil

**IFX:** Infliximab

**RCP:** Respuesta clínica parcial

**RCC:** Respuesta clínica completa

**PG:** Prostaglandinas

**BDGF:** Colgajo dermoglandular mamario

**VO:** Vía oral

**U de M-W:** U de Mann-Whitney

**K-S:** Kolmogorov-Smirnov

**DE:** Desviación estándar

**IC:** Intervalo de confianza

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**LOPD:** Ley Orgánica de Protección de Datos

**GDD:** Garantía de los Derechos Digitales

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Signos ecográficos más típicos de MGI <sup>12</sup> .....	30
<b>Tabla 2.</b> Enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI <sup>3</sup> .....	33
<b>Tabla 3.</b> Opciones de tratamiento de la MGI <sup>11</sup> .....	36
<b>Tabla 4.</b> Variables analizadas en el estudio .....	63
<b>Tabla 5.</b> Factores de riesgo de MGI .....	63
<b>Tabla 6.</b> Variables del algoritmo diagnóstico de la MGI.....	63
<b>Tabla 7.</b> Variables del algoritmo de tratamiento y seguimiento de la MGI.....	64
<b>Tabla 8.</b> Variables de impacto clínico y del manejo de la MGI.....	66
<b>Tabla 9.</b> Variable sobre el especialista que inicia primero el tratamiento dirigido a la MGI.....	66
<b>Tabla 10.</b> Resultados clínicos (etnia, número de brotes y localización de la MGI).....	71
<b>Tabla 11.</b> Presencia de factores de riesgo de MGI y la presencia de infección por CK.....	72
<b>Tabla 12.</b> Signos radiológicos característicos de MGI identificados.....	72
<b>Tabla 13.</b> Clasificación BIRADS.....	72
<b>Tabla 14.</b> Estudio analítico reumatológico.....	73
<b>Tabla 15.</b> Resultados sobre el tipo de tratamiento aplicado en los diferentes casos.....	74
<b>Tabla 16.</b> Resultados sobre la edad, presencia de factores de riesgo de MGI, signos ecográficos sugestivos de MGI y resultado histopatológico positivo para MGI.....	79
<b>Tabla 17.</b> Impacto referente al diagnóstico.....	79
<b>Tabla 18.</b> Impacto referente al tratamiento.....	80
<b>Tabla 19.</b> Resultados sobre el tratamiento aplicado en los dos grupos.....	80
<b>Tabla 20.</b> Impacto referente al seguimiento.....	81
<b>Tabla 21.</b> Impacto referente al especialista que inicia el tratamiento dirigido a la MGI.....	81





## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquematización de la fisiopatología y etiología de la MGI según la teoría referente al desequilibrio hormonal <sup>1</sup> .....	26
<b>Figura 2.</b> Imagen sobre las características clínicas de la MGI. <b>a:</b> Paciente con lesiones ulcerosas y trayectos fistulosos. <b>b:</b> Paciente con lesiones ulcerosas <sup>11</sup> .....	29
<b>Figura 3.</b> Imágenes ecográficas de la MGI, <b>a:</b> masa tubular hipoecogénica (marcada con flecha), <b>b:</b> zonas necróticas (estrellas), <b>c:</b> engrosamiento mural, <b>d:</b> aumento de vascularización objetivado en el doppler <sup>12</sup> .....	30
<b>Figura 4.</b> Imágenes de mamografía de MGI, <b>a:</b> masa de baja densidad con aumentos parcheados parenquimatosos en mama derecha, <b>b:</b> lóbulos grasos edematosos con masa heterogénea hipo e hiperecogénica con realce acústico posterior, <b>c:</b> sutil foco de trabeculación parenquimatosa en mama derecha, <b>d:</b> RM de mamografía "c" donde se puede confirmar la lesión (flecha) que se veía más sutil en la mamografía de imagen "c" <sup>12</sup> .....	31
<b>Figura 5.</b> Paciente con MGI en mama derecha. Se observan imágenes de RM en Short Time Inversion Recovery (STIR) tras administración de contraste en ponderación T1 que muestra lesión anular con realce periférico y bordes irregulares compatible con absceso mamario. <b>a:</b> corte axial, <b>b:</b> corte sagital <sup>13</sup> .....	32
<b>Figura 6.</b> Imagen anatomía patológica de MGI. Muestra con tinción de hematoxilina - eosina. Se observa granuloma no caseificante formado por linfocitos, histiocitos y células gigantes (flecha). <b>a:</b> Visualización de la muestra general a menor aumento. <b>b:</b> Imagen centrada en el granuloma a mayor aumento <sup>10</sup> .....	35
<b>Figura 7.</b> Algoritmo de diagnóstico de las pacientes con MGI.....	75
<b>Figura 8.</b> Algoritmo terapéutico y de seguimiento de las pacientes con MGI.....	78



# ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN .....	19
ABSTRACT .....	21
1.INTRODUCCIÓN .....	23
1.1. Definición de la Mastitis Granulomatosa Idiopática (MGI) .....	25
1.2. Situación epidemiológica de la MGI .....	25
1.3. Fisiopatología y etiología de la MGI .....	25
1.4. Factores de riesgo y predisposición para la MGI .....	28
1.5. Presentación clínica de la MGI.....	28
1.6. Presentación radiológica de la MGI.....	29
1.7. Diagnóstico de la MGI .....	32
1.7.1. Hallazgos histopatológicos .....	34
1.7.2. Hallazgos de laboratorio.....	35
1.8. Tratamiento de la MGI .....	36
1.8.1. Tratamiento etiológico.....	37
1.8.2. Manejo expectante .....	37
1.8.3. Tratamiento antibiótico .....	37
1.8.4. Tratamiento corticoesteroideo .....	38
1.8.5. Tratamiento inmunosupresor convencional no esteroideo (ISc) .....	39
1.8.5.1. Metotrexato (MTX).....	39
1.8.5.2. Azatioprina (AZT) .....	40
1.8.5.3. Micofenolato de Mofetil (MMF) (alternativa a MTX).....	41
1.8.6. Tratamiento invasivo .....	41
1.8.6.1. Tratamiento quirúrgico .....	41
1.8.6.2. Tratamiento de los abscesos en la MGI.....	43
1.8.7. Nuevos tratamientos .....	44
1.9. Manejo y seguimiento .....	44
1.10. Recurrencias en la MGI.....	45
2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO.....	47
3.HIPÓTESIS.....	51
4.OBJETIVOS .....	55
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	57
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	57
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	59
5.1. Revisión de casos de pacientes con MGI .....	61
5.1.1. Población a estudio .....	61
5.1.2. Fuente de información y variables del estudio .....	61
5.1.3. Análisis estadístico del estudio .....	63

<b>5.2. Elaboración de algoritmos y propuesta de seguimiento de la MGI .....</b>	<b>63</b>
5.2.1. Elaboración del algoritmo de diagnóstico de la MGI .....	63
5.2.2. Elaboración del algoritmo de tratamiento y propuesta de seguimiento de la MGI .....	64
<b>5.3. Análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos en el manejo de la MGI .....</b>	<b>64</b>
5.3.1. Población a estudio .....	65
5.3.2 Descripción de los grupos a estudio .....	65
5.3.3. Fuente de información y variables del estudio .....	65
5.3.4. Análisis estadístico y tamaño muestral .....	66
5.3.4.1. Análisis descriptivo .....	66
5.3.4.2. Análisis del impacto de la aplicación del algoritmo de diagnóstico, de tratamiento y seguimiento .....	66
5.3.4.3. Cálculo del tamaño muestral.....	67
<b>5.4. Aspectos éticos .....</b>	<b>67</b>
<b>6.RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
<b>6.1. Resultados del estudio observacional retrospectivo .....</b>	<b>71</b>
6.1.1. Resultados epidemiológicos y clínicos.....	71
6.1.2. Resultados radiológicos ecográficos.....	72
6.1.3. Resultados anatomopatológicos y de diagnóstico .....	73
6.1.4. Resultados del tratamiento .....	73
<b>6.2. Presentación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MGI .....</b>	<b>74</b>
6.2.1. Algoritmo diagnóstico de la MGI .....	74
6.2.2. Algoritmo terapéutico y de seguimiento de la MGI.....	76
6.2.3. Propuesta estandarizada de seguimiento de la MGI .....	77
<b>6.3. Resultados del análisis sobre el impacto de la aplicación de los algoritmos en el manejo de la MGI.....</b>	<b>78</b>
6.3.1. Análisis descriptivo basal de los grupos .....	78
6.3.2. Resultados del análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento .....	79
<b>7.DISCUSIÓN .....</b>	<b>83</b>
<b>7.1. Epidemiología, presentación clínica y factores de riesgo de la MGI .....</b>	<b>85</b>
<b>7.2. Diagnóstico de la MGI .....</b>	<b>86</b>
7.2.1. Diagnóstico radiológico .....	86
7.2.2. Pruebas de laboratorio y diagnóstico microbiológico.....	88
7.2.3. Diagnóstico anatomopatológico.....	89
<b>7.3. Tratamiento de la MGI .....</b>	<b>89</b>
7.3.1. Manejo expectante .....	89
7.3.2. Tratamiento médico .....	90
7.3.2.1. Tratamiento corticoesteroideo .....	90
7.3.2.2. Tratamiento no esteroideo.....	91
7.3.3. Tratamiento invasivo .....	94
7.3.3.1. Tratamiento quirúrgico .....	94
7.3.3.2. Tratamiento de los abscesos en la MGI.....	95

7.4. Seguimiento y recurrencia de las pacientes con MGI .....	96
7.5. Algoritmos de trabajo para el abordaje de la MGI y consenso multidisciplinar .....	97
7.6. Impacto de la aplicación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el manejo de la MGI .....	100
7.7. Limitaciones y fortalezas.....	102
8. CONCLUSIONES.....	105
9. APLICABILIDAD Y FUTURAS LINEAS DE TRABAJO .....	109
10. BIBLIOGRAFÍA.....	113
11. ANEXOS .....	123
11.1. ANEXO 1: Comité Ético y de Investigación Científica (CEIC).....	125
11.2. ANEXO 2: Documento de información para las participantes de los estudios .....	125
11.3. ANEXO 3: Consentimiento informado entregado a las pacientes para participar en los estudios .....	129
11.4. ANEXO 4. Publicaciones relacionadas con la tesis.....	131
11.4.1. Publicación 1 .....	131
11.4.2. Publicación 2 .....	139



## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria crónica benigna que afecta al estroma mamario. Su etiología y fisiopatología son desconocidas y no se ha conseguido identificar la causa exacta de su desarrollo. Se proponen varias teorías sobre su posible etiología: la referente a un posible origen autoinmunitario, la basada en desequilibrios hormonales estrógeno/progesterona que se producen en situaciones de lactancia materna (LM), otra relacionada con la presencia de algunos microorganismos del género *Corynebacterium* y la que hace referencia a alteraciones enzimáticas como el déficit de alfa-1 antitripsina.

El diagnóstico es por exclusión y requiere confirmación histopatológica, ya que su presentación clínica y radiológica pueden simular un carcinoma de mama. Aunque se trata de una patología benigna, puede provocar un importante deterioro de la calidad de vida. En la actualidad el tratamiento no está estandarizado y de primera línea se propone un abordaje médico, aunque puede requerir drenaje percutáneo y como última opción, el tratamiento quirúrgico. En este contexto, este trabajo pretende protocolizar desde un consenso multidisciplinar el manejo de esta entidad tanto para establecer el diagnóstico como para iniciar el tratamiento adecuado de forma precoz y evitar su evolución a fases avanzadas.

### OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es elaborar e implantar unos algoritmos de diagnóstico, tratamiento y protocolo de seguimiento estandarizados para pacientes con MGI que mejoren su manejo terapéutico. Los objetivos secundarios serán identificar los signos clínicos, radiológicos y los hallazgos de laboratorio más típicos de la MGI, identificar las carencias en el proceso actual de diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento de la MGI y determinar el impacto clínico de la implementación de los nuevos algoritmos elaborados en consenso multidisciplinar con los diferentes especialistas tratantes de esta patología.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto se divide en tres fases: En primer lugar, se realiza un análisis retrospectivo de pacientes diagnosticadas de MGI en la Unidad de Patología Mamaria (UPM) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2015 y 2020. A partir de esta revisión, se detectan una serie de carencias en el manejo de esta patología. En base a estas carencias detectadas en la primera fase del proyecto respecto al manejo y abordaje de la MGI, en la segunda fase se procede a la confección en consenso multidisciplinar de unos algoritmos de diagnóstico, tratamiento y protocolo de seguimiento de las pacientes con esta patología. Finalmente, en la última fase del proyecto, se realiza un análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos elaborados para la MGI a partir de un estudio observacional analítico unicéntrico de cohortes retrospectivo con control histórico que incluye todas las pacientes diagnosticadas de MGI en la UPM del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2015 y 2024. Las pacientes incluidas, se dividen en dos grupos no aleatorizados según el año de diagnóstico de la MGI, tomando como punto de corte el 1 de enero del año 2021, fecha en la que se inicia la implementación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento desarrollados.



## **RESULTADOS**

En el estudio realizado en la primera parte del proyecto se incluyeron 14 pacientes diagnosticadas de MGI con confirmación histopatológica. La edad media de las pacientes fue de 39 años (25-60) en el momento del diagnóstico. La localización más afectada fue la mama izquierda (8/14). La presentación ecográfica más frecuente fue la masa hipoecogénica solitaria (7/14). El tratamiento aplicado en 11 pacientes (11/14) fue con Prednisona (PDN) a una dosis inicial de 0,5mg/kg/día. En los casos en los que no se consiguió remisión con la PDN (6/14), se administró Metotrexate (MTX) (6/14) y, posteriormente 2 pacientes requirieron tratamiento anti-TNF (2/14) al no responder al tratamiento con PDN ni MTX. El tratamiento quirúrgico fue necesario en 1 paciente, que requirió una mastectomía debido a la extensa afectación y a la falta de respuesta al tratamiento médico.

En la segunda parte del proyecto se proponen y describen los algoritmos elaborados: uno diagnóstico y un segundo terapéutico con protocolo de seguimiento de la MGI, ambos multidisciplinarios para dar a conocer y estandarizar el abordaje de esta enfermedad tan poco frecuente. En los algoritmos se tiene en cuenta los factores de riesgo predisponentes, con el propósito de acelerar su detección y optimizar su tratamiento. Se realiza posteriormente un protocolo de seguimiento para evitar y detectar la progresión y la recurrencia de la enfermedad. De este modo, se quiere intentar mejorar la calidad de vida de las pacientes con MGI evitando su progresión a fase invalidantes.

Finalmente, en el estudio realizado en la última parte del proyecto, se incluyen 30 pacientes diagnosticadas de MGI divididas en dos grupos. Tras comprobar la homogeneidad de ambos grupos se procede al análisis del impacto de los algoritmos. Se identifican diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en cuanto a la disminución del número de días hasta el diagnóstico y hasta iniciar el tratamiento dirigido de la MGI. También se aprecian diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en cuanto al especialista que inicia el tratamiento dirigido a la enfermedad pasando a iniciarse en las consultas de la UPM, en lugar de demorar su inicio hasta acudir a las consultas de Reumatología.

## **CONCLUSIONES**

Se han elaborado unos nuevos algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para optimizar el manejo de las pacientes con MGI. Estos algoritmos se han confeccionado en consenso multidisciplinar y después de identificar los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio más típicos de esta enfermedad, así como las carencias en el proceso diagnóstico, tratamiento y en el seguimiento de la enfermedad.

Con la aplicación de los algoritmos se consigue la disminución de los días hasta realizar el diagnóstico de la MGI y hasta iniciar su tratamiento dirigido.

## **PALABRAS CLAVE**

Mastitis; Mastitis granulomatosa; Mastitis infecciosa; Enfermedades mamarias inflamatorias crónicas; Tratamiento inmunosupresor; Prednisona; Consenso multidisciplinar.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a benign chronic inflammatory disease affecting the breast stroma. Its etiology and pathophysiology are unknown, and the exact cause of its development has not been identified yet. Several theories have been proposed about its possible etiology: the first one refers to a possible autoimmune origin, the second one is based on estrogen/progesterone hormonal disbalances that occur in breastfeeding situations, another one is related to the presence of some microorganisms of the *Corynebacterium* genus and finally, the last one refers to enzymatic alterations such as alpha-1 antitrypsin deficiency.

The diagnosis is made by exclusion and requires histopathological confirmation, as its clinical and radiological presentation can mimic breast carcinoma. Although it is a benign pathology, it can significantly deteriorate the quality of life. Currently, the treatment is not standardized. A medical approach is proposed in the first place. However, percutaneous drainage may be required, and as a last option, surgical treatment. In this context, this study aims to establish a protocol based on a multidisciplinary consensus for the management of IGM, both to establish the diagnosis and to initiate appropriate treatment at an early stage in order to avoid its evolution to advanced stages.

### **OBJECTIVES**

The main objective of this work is to develop and implement standardized diagnostic algorithms, treatment and follow-up protocols for patients with IGM to improve their therapeutic management. The secondary objectives will be to identify the most typical clinical, radiological and laboratory signs of MGI, to identify the shortcomings in the current process of diagnosis, treatment and subsequent follow-up of IGM and to determine the clinical impact of the implementation of the new algorithms developed in multidisciplinary consensus with the different specialists treating this pathology.

### **METHODS**

This project is divided into three phases: A retrospective analysis of patients diagnosed with IGM in the Breast Pathology Unit (UPM) of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol between 2015 and 2020 is performed. From this review, a series of shortcomings in the management of this pathology are detected. Based on these shortcomings detected in the first phase of the project regarding the management and approach to IGM, in the second phase, a multidisciplinary consensus was reached on the development of diagnostic algorithms, treatment and follow-up protocol for patients with this pathology. Finally, in the last phase of the project, an analysis of the impact of the application of the algorithms developed for IGM is carried out based on a single-center analytical observational study of retrospective cohort with historical control that includes all patients diagnosed with MGI in the UPM of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol between 2015 and 2024. The patients included, are divided into two non-randomized groups according to the year of diagnosis of IGM, taking as cut-off point January 1, 2021, the date on which the implementation of the developed diagnostic, treatment and follow-up algorithms begins.

## **RESULTS**

The study performed in the first part of the project included 14 patients diagnosed with IGM with histopathological confirmation. The mean age of the patients was 39 years (25-60) at the time of diagnosis. The most affected location was the left breast (8/14). The most frequent ultrasound presentation was solitary hypoechogenic mass (7/14). The treatment applied in 11 patients (11/14) was Prednisone (PDN) at an initial dose of 0.5mg/kg/day. In cases where remission was not achieved with PDN (6/14), Methotrexate (MTX) was administered (6/14) and, subsequently, 2 patients required anti-TNF treatment (2/14) as they did not respond to treatment with PDN or MTX. Surgical treatment was necessary in 1 patient, who required a mastectomy due to extensive involvement and lack of response to medical treatment.

The second part of the project proposes and describes the algorithms developed: a diagnostic algorithm and a therapeutic and follow-up algorithm for IGM, both multidisciplinary to raise awareness and standardize the approach to this rare disease. The algorithms take into account predisposing risk factors in order to accelerate detection and optimize treatment. A follow-up protocol is then developed to prevent and detect disease progression and recurrence. In this way, the aim is to try to improve the quality of life of patients with IGM by preventing progression to disabling stages.

Finally, the study carried out in the last part of the project included 30 patients diagnosed with IGM divided into two groups. After verifying the homogeneity of both groups, we proceeded to the analysis of the impact of the algorithms. Significant differences ( $p<0.05$ ) are identified in terms of the decrease in the number of days to diagnosis and to initiate IGM treatment. Significant differences ( $p<0.05$ ) were also observed in terms of the specialist who initiates the treatment directed at the disease, starting it in the UPM consultations, instead of delaying its initiation until going to the Rheumatology consultations.

## **CONCLUSION**

New diagnostic, treatment and follow-up algorithms have been developed to optimize the management of patients with IGM. These algorithms have been developed by multidisciplinary consensus and after identifying the most typical clinical, radiological and laboratory signs of this disease, as well as the shortcomings in the diagnostic process, treatment and follow-up of the disease.

With the application of the algorithms, it is possible to reduce the number of days until the diagnosis of IGM is made and until targeted treatment is initiated.

## **KEYWORDS**

Mastitis; Granulomatous mastitis; Infectious mastitis; Chronic inflammatory breast diseases; Immunosuppressive therapy; Prednisone; Multidisciplinary consensus

# **1.INTRODUCCIÓN**



## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición de la Mastitis Granulomatosa Idiopática (MGI)

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) o lobulitis granulomatosa idiopática (LGI) es una enfermedad inflamatoria crónica benigna de etiología desconocida que afecta al estroma mamario<sup>1,2,3</sup>.

### 1.2. Situación epidemiológica de la MGI

Actualmente se ha descrito una incidencia estimada de MGI de 2,4 por cada 100.000 habitantes y una prevalencia a nivel mundial del 0,37%. Se trata de una enfermedad poco frecuente en nuestro medio y con poca prevalencia que muchas veces es infradiagnosticada<sup>3,4</sup>.

En cuanto a la distribución geográfica de la MGI a nivel mundial, está descrita una mayor prevalencia de la enfermedad en pacientes de América Latina, Oriente Medio y Asia<sup>10,11</sup>.

Habitualmente afecta a pacientes menores de 40 años con un pico máximo de presentación que oscila entre los 32 y 35 años. Aun así, se han descrito casos de pacientes con MGI desde los 11 años hasta los 83 años, siendo estas edades de presentación muy poco frecuentes<sup>1,3</sup>.

La MGI presenta una clara prevalencia en mujeres, aunque se han descrito casos en hombres y también en mujeres transexuales<sup>3</sup>.

### 1.3. Fisiopatología y etiología de la MGI

La etiología y la fisiopatología de la MGI es desconocida y no se ha conseguido identificar la causa exacta de su desarrollo<sup>3,5,6,7</sup>.

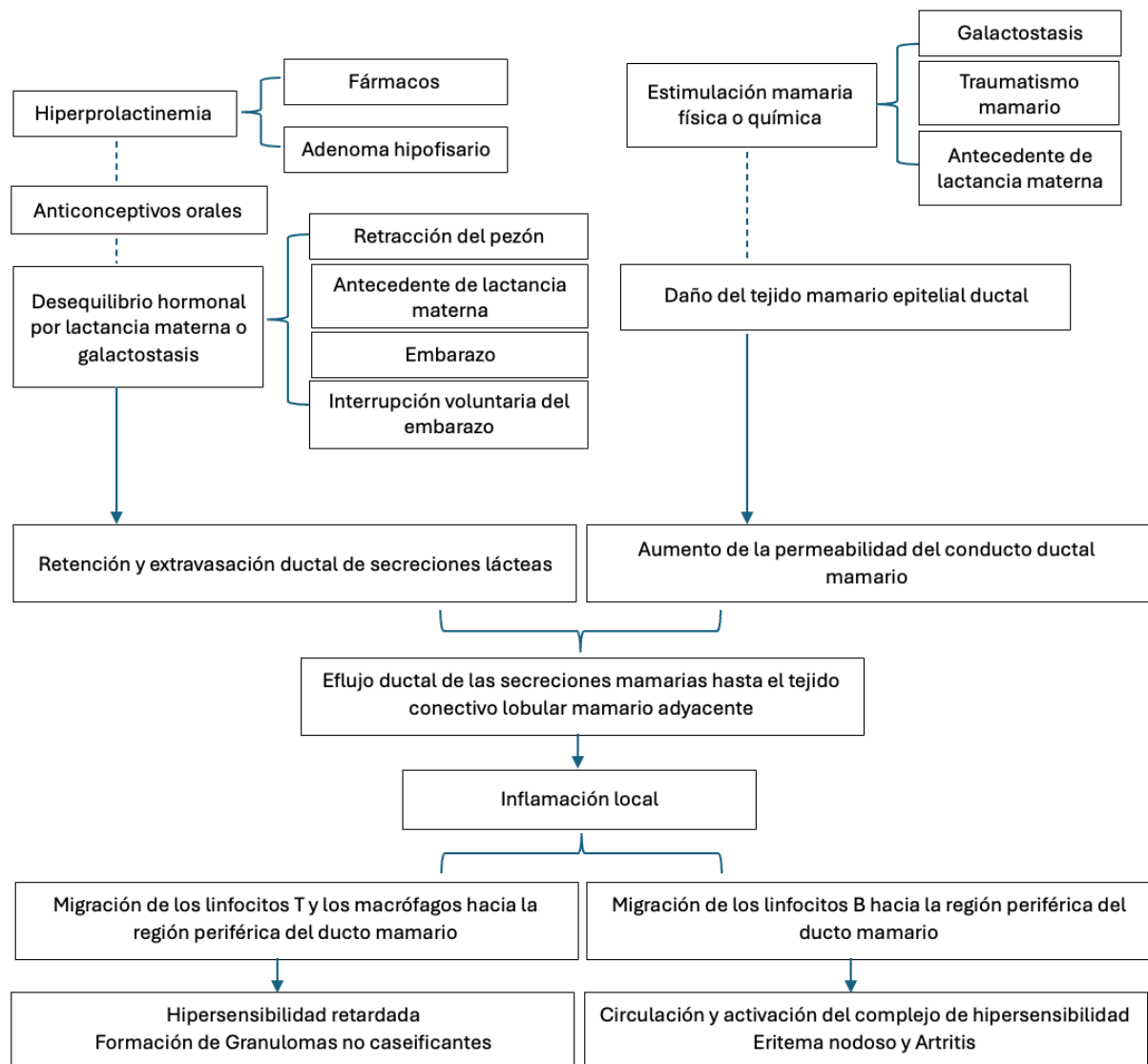
Se proponen varias teorías sobre su posible origen:

En primer lugar, la que refiere que la **autoinmunidad** tiene un papel importante en el origen de esta enfermedad. Esta teoría se basa en la presencia de similitudes con otras enfermedades autoinmunes, la buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides y otros medicamentos inmunomoduladores así como su frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes como el eritema nodoso (EN)<sup>3,5,6,7</sup>. Esta hipótesis considera que la aparición de la MGI involucra tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular, ambas activadas por interleucinas (IL) determinadas como IL-17, IL-22 e IL-23<sup>1,4</sup>, que provocan alteraciones en la expresión de Foxp3 y Treg<sup>8</sup>. Tras su activación se produce una reacción inflamatoria con aumento de la permeabilidad del conducto mamario y consiguiente inflamación local mesenquimal que puede acabar desarrollando la formación de granulomas no caseificantes. Sin embargo, no se ha identificado ninguna vía específica o mecanismo fisiopatológico determinado ni marcadores serológicos específicos de MGI. Lo único que se ha podido objetivar es que los niveles de IL-17 e IL-23 son significativamente elevados en las pacientes con MGI<sup>1</sup>.

En segundo lugar, se describe la teoría basada en una respuesta inmunitaria local debido a la extravasación de secreciones lácteas provocada por el **desequilibrio hormonal** estrógeno/progesterona en situaciones de lactancia materna (LM) e hiperprolactinemia. El fenómeno fisiopatológico se basa en que la proteína de la leche, en el momento de su secreción intraluminal, desencadena un proceso autoinmune de microtraumatismos en el tejido mamario

intersticial. Este proceso será similar a la respuesta que se genera ante un cuerpo extraño ocasionando daño del revestimiento epitelial de los conductos mamarios, provocando que el contenido ductal fluya des del lumen del conducto hacia el tejido conectivo lobular adyacente. En respuesta a este eflujo ductal se desarrolla una respuesta inflamatoria local en la que participan células inflamatorias como linfocitos y macrófagos que migran a las zonas periductales y forman granulomas no caseificantes. Esta teoría podría explicar la relación existente entre la MGI con el embarazo, la lactancia y la hiperprolactinemia, que actualmente son las únicas correlaciones demostradas <sup>5,6,7</sup>.

En la Figura 1 se esquematiza la fisiopatología y etiología referente a la teoría del desequilibrio hormonal.



**Figura 1.** Esquematación de la fisiopatología y etiología de la MGI según la teoría referente al desequilibrio hormonal. Fuente: Yuan Q-Q, et al. Mil Med Res. 2022 <sup>1</sup>

En la misma línea, los anticonceptivos orales (ACO) se han considerado también como un posible factor etiológico potencial, ya que pueden aumentar las secreciones lumbales mamarias y generar una respuesta inflamatoria parecida a la que ocasiona la LM. Aun así, es una

asociación causal que oscila entre el 0% y el 42% en función de las diferentes series de casos revisadas en la literatura científica actual<sup>1,3</sup>.

La tercera teoría etiológica se basa en la presencia de algunos microorganismos del género ***Corynebacterium***. Estos microorganismos pueden estar relacionados con el desarrollo de la respuesta inflamatoria que da lugar a la MGI o actuar como inductor o modulador en las teorías etiológicas mencionadas anteriormente. En concreto se ha descrito la relación etiológica de MGI con la presencia de *Corynebacterium kroppenstedtii* (CK) y *Corynebacterium tuberculostearicum* (CT)<sup>3</sup>.

Se trata de bacilos gram positivos que carecen de ácidos micólicos en su pared celular lo que les confiere la característica de la lipofilicidad y les permite sobrevivir en lipogranulomas supurativos y ser inaccesibles a los antibióticos hidrosolubles. Son microorganismos muy difíciles de cultivar con las técnicas habituales, lo que hace difícil su aislamiento. Para poder llegar a su identificación se requieren cultivos más específicos (agar base Columbia suplementado con 5% de sangre, agar chocolate con incubación en atmósfera enriquecida con 5% de CO<sub>2</sub> a 35 °C o en agar Brucella incubado en atmósfera anaerobia, todos enriquecidos con caldo tioglicolato) o técnicas de espectrometría de masas como la basada en ionización-desorción asistida por matriz con tiempo de vuelo, más conocida por su nombre en inglés *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight* (MALDI-TOF). Otras pruebas diferenciales de CK y CT respecto las otras especies del mismo género que pueden facilitar su diagnóstico es que hidrolizan la esculina y presentan ausencia de actividad de beta glucuronidasa, además del carácter lipofílico mencionado previamente<sup>9</sup>.

Sin embargo, la implicación de CK y CT en la MGI es difícil de cuantificar con precisión debido a su caracterización como flora común cutánea en la mama, siendo frecuente que muchas veces no quede del todo claro si representan colonización, contaminación o infección. Por esta razón, se ha descrito que la detección de exudado purulento en un absceso mamario o de la presencia de más de 104 unidades formadoras de colonias/mL de especies dominantes de *Corynebacterium* se considera diagnóstico de infección. Aun así, es posible que incluso concentraciones más pequeñas puedan provocar una inflamación crónica si están presentes en tejidos normalmente estériles<sup>9</sup>. Las técnicas modernas de secuenciación genómica podrían ser útiles para avanzar en la comprensión del papel de *Corynebacterium* en la MGI.

Finalmente, también se propone el **déficit de alfa-1 antitripsina** como posible causa de la MGI. La alfa-1 antitripsina es una glucoproteína producida en el hígado que pertenece a la familia de las serin-proteasas inhibidoras. Su función principal es prevenir los efectos patológicos de las proteasas secretadas por los neutrófilos activados, incluyendo la proteinasa 3, la elastina y la catepsina G. La deficiencia de alfa-1 antitripsina ocasiona patologías hepáticas y pulmonares. Se trata de una afección autosómica dominante más prevalente en caucásicos de ascendencia europea o norteamericana. En algunos casos, se asocia a síntomas clínicos de paniculitis, que histológicamente pueden mostrar una inflamación predominantemente lobular, similar a la observada en la MGI. Es por este motivo que, en ausencia de otros factores causales, se sugiere que la deficiencia podría representar un factor etiológico de MGI<sup>3</sup>.



Otras posibles etiologías descritas hacen referencia al **tabaquismo**, la presencia de **diabetes mellitus** y los **microtraumatismos mamarios**. Aun así, no se ha podido comprobar la correlación entre dichas condiciones y la aparición de MGI existiendo actualmente gran controversia.

### 1.4. Factores de riesgo y predisposición para la MGI

De acuerdo con las teorías etiológicas previas, se identifican diversos factores que podrían predisponer a la aparición de MGI. Estos factores de riesgo son <sup>2,4,5</sup>:

- Ser mujer en edad fértil
- La lactancia prolongada
- Periodo postparto (6 meses hasta 6 años después)
- Embarazo
- Afectación por *Corynebacterium spp*<sup>2</sup>
- Hiperprolactinemia
- Tomar fármacos del grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) o ACO
- El tabaquismo
- La diabetes mellitus
- Haber recibido un traumatismo mamario previo
- Tener una enfermedad autoinmunitaria
- Etnia no caucásica

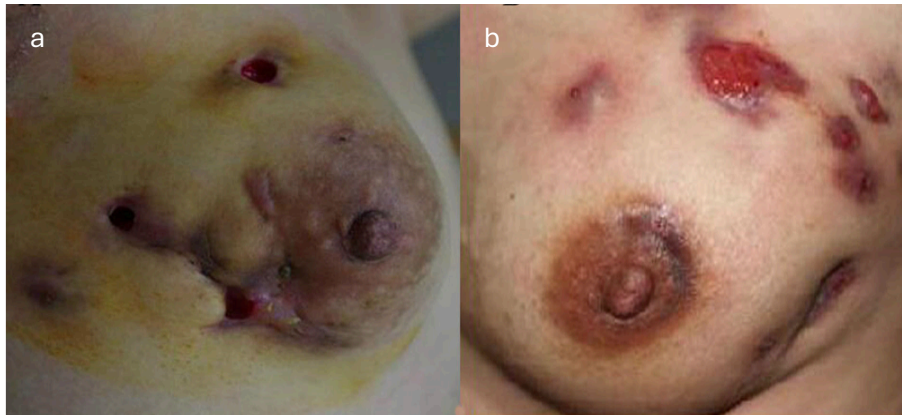
Ser de etnia no caucásica también se ha considerado como posible factor predisponente de MGI al haber identificado mayor incidencia de dicha enfermedad en pacientes procedentes de Oriente Medio, países mediterráneos, Asia y América Latina<sup>10,11</sup>.

Sin embargo, ya mencionado anteriormente, solo se ha podido comprobar una clara correlación entre MGI y la presencia de hiperprolactinemia, el embarazo y la lactancia.

### 1.5. Presentación clínica de la MGI

La presentación clínica de la MGI puede llegar a ser muy variada y el gran reto de su diagnóstico será realizar el diagnóstico diferencial con la neoplasia mamaria. La forma más frecuente de presentación clínica suele ser en forma de masa solitaria única, dolorosa, periférica y unilateral con predominio de localización en cuadrante superior interno de mama izquierda, aunque puede producirse en cualquier cuadrante mamario. Las lesiones pueden extenderse desde la periferia hasta la areola mamaria. Pueden aparecer múltiples áreas inflamatorias con hiperemia, eritema, calor y rubor alrededor de la masa que provoquen sensación de aumento del tamaño mamario. La lesión puede acompañarse de adenopatías axilares reactivas ipsilaterales a la lesión en un 15-55% de las pacientes<sup>1,3</sup>.

En aquellos casos en los que la enfermedad es larvada, complicada o de larga evolución, pueden aparecer microabscesos, retracción del pezón, ulceración de la piel y trayectos fistulosos<sup>1,7,8,10</sup>, siendo estos últimos, la manifestación más frecuente de enfermedad avanzada (Figura 2).



**Figura 2.** Imagen sobre las características clínicas de MGI. **a:** Paciente con lesiones ulcerosas y trayectos fistulosos. **b:** Paciente con lesiones ulcerosas. Fuente: Yin, Y, et al. J Invest Surg 2022 <sup>11</sup>

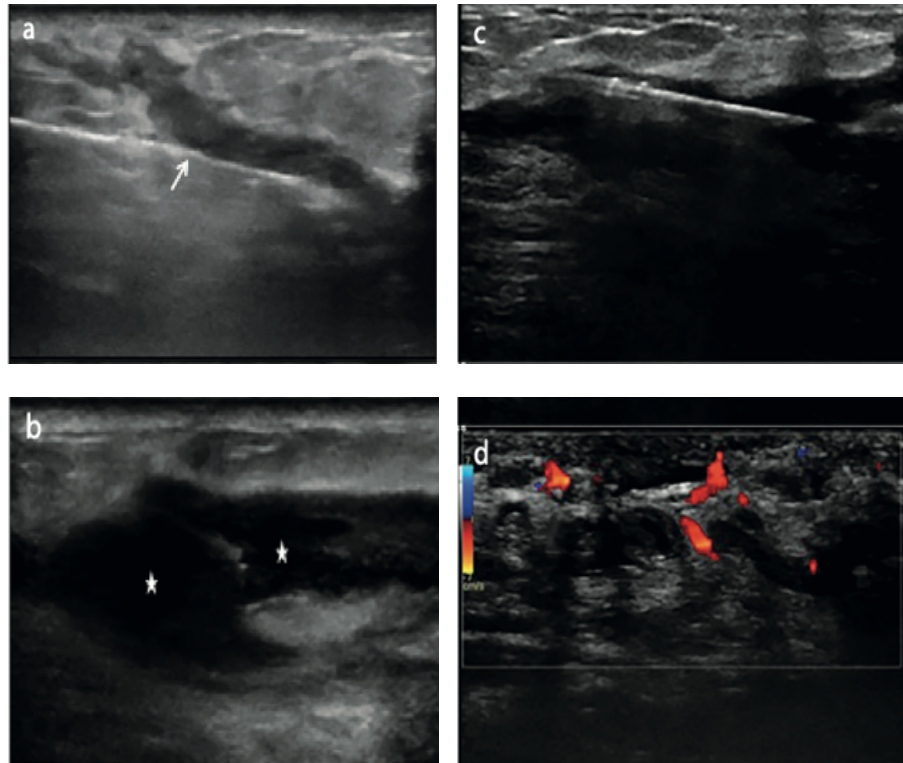
La presencia de manifestaciones extramamarias o de inflamación sistémica como fiebre, artralgias, artritis, epiescleritis o eritema nodoso pueden aparecer de forma ocasional y en cualquier fase de la enfermedad, con independencia de si se trata de un estadio avanzado o no<sup>1</sup>.

### 1.6. Presentación radiológica de la MGI

Aunque no existen signos patognomónicos en los hallazgos radiológicos de la MGI, pueden utilizarse las pruebas radiológicas como método para realizar el diagnóstico diferencial con la neoplasia mamaria y como apoyo diagnóstico de la MGI, siendo de gran utilidad para documentar el tamaño, el número y la localización de las lesiones. Se han establecido la ecografía, la mamografía y la resonancia magnética (RM) como pruebas de estudio y valoración <sup>1,3</sup>.

La ecografía (Figura 3) se considera la primera prueba a realizar ya que permite identificar cambios inflamatorios y la presencia de abscesos y fístulas. Además, se trata de una prueba más accesible y de menor coste que la RM. También resulta útil para poder realizar biopsias y poder hacer un seguimiento evolutivo de la MGI <sup>1,10</sup>.

Algunos de los hallazgos ecográficos que pueden sugerir MGI serán la presencia de una o múltiples masas irregulares y de márgenes mal definidos, hipoecoicas, contiguas, con sombra acústica posterior y con engrosamiento de la piel circundante<sup>12</sup>. En los casos avanzados de MGI se podrán objetivar edema intersticial, colecciones y cavidades asociadas a trayectos fistulosos<sup>10</sup>. En algunos casos también se aprecia ectasia ductal y adenopatías axilares<sup>1,12</sup>. La utilización del Doppler puede ser de gran ayuda para la realización de la Biopsia mediante Aguja Gruesa (BAG) y así evitar lesionar estructuras vasculares. Además, se verá aumento de la vascularización mamaria en relación con las zonas de inflamación.



**Figura 3.** Imágenes ecográficas de MGI, **a:** masa tubular hipoeecogénica (marcada con flecha), **b:** zonas necróticas (estrellas), **c:** engrosamiento mural, **d:** aumento de vascularización objetivado en el Doppler. Fuente: Durur-Subasi I, et al. *Eur J Med* 2019 <sup>12</sup>

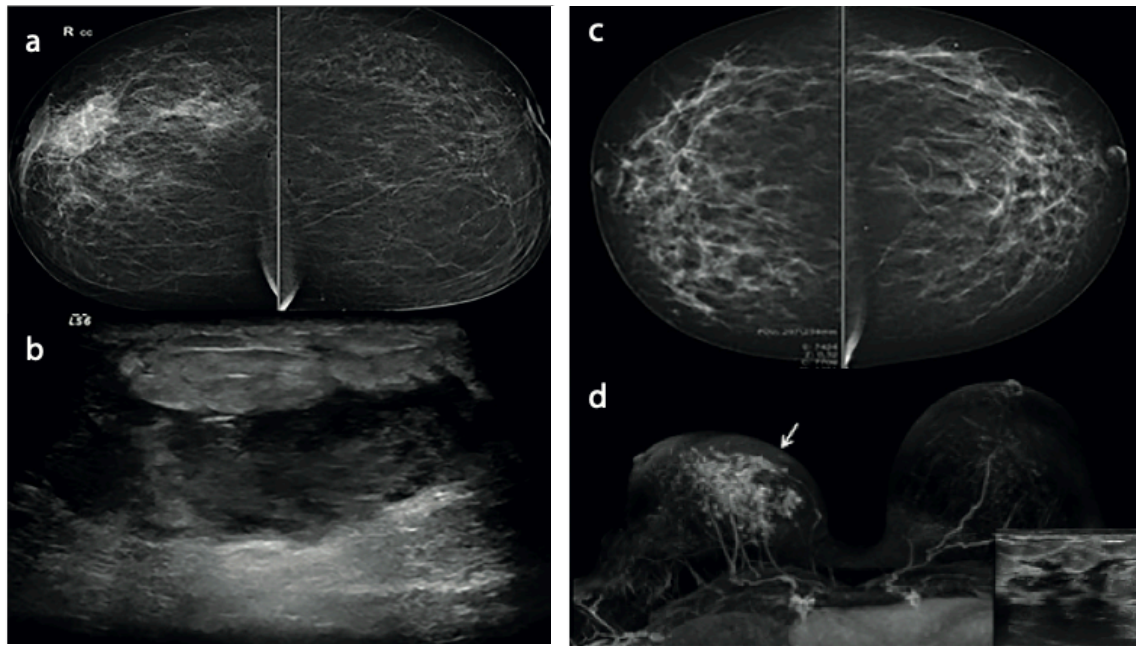
Los principales signos ecográficos de MGI se recogen en la Tabla 1<sup>12</sup>.

Signos ecográficos más típicos de MGI	
Nódulo solitario	Estructuras tubulares internas hipoeecoicas
Masa hipoeecoica de bordes irregulares	Multifocalidad
Nódulo con contenido heterogéneo	Fistulas y/o abscesos

**Tabla 1.** Signos ecográficos más típicos de MGI. Fuente: Durur-Subasi I, et al. *Eur J Med* 2019 <sup>12</sup>

Se podrá plantear el uso de la ecografía para realizar el seguimiento de las pacientes con MGI en tratamiento y así valorar la evolución de la lesiones, aunque la forma más precisa de realizar el seguimiento será con la realización de la RM.

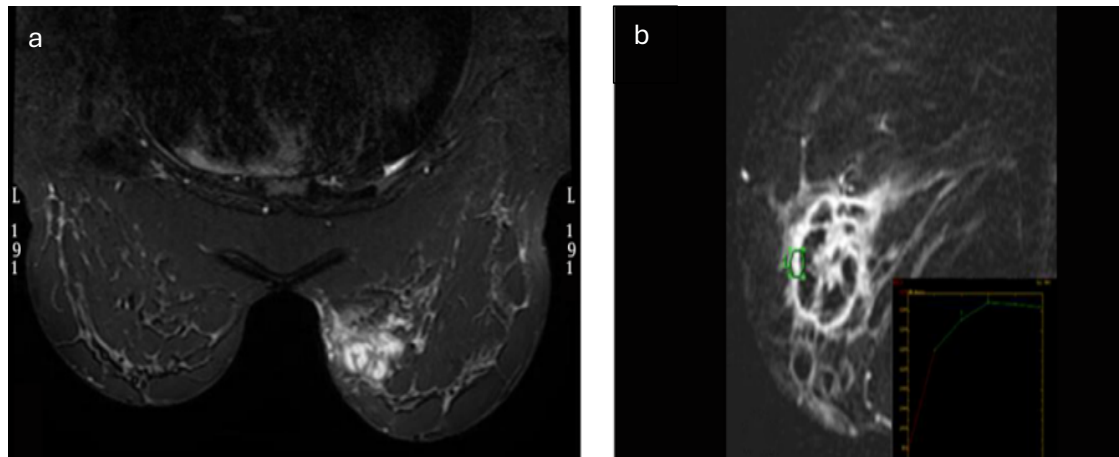
El uso de la mamografía en la MGI suele estar limitado, ya que en el 24% de los casos no consigue identificar las alteraciones y solo permite describir una asimetría unilateral focal o regional con márgenes mal definidos. Esta limitación podría ser debida a la densidad mamaria elevada de las pacientes típicamente jóvenes de la MGI que hace aún más dificultoso poder identificar las lesiones (Figura 4).



**Figura 4.** Imágenes de mamografía de MGI, **a:** masa de baja densidad con aumentos parcheados parenquimatosos en mama derecha, **b:** lóbulos grasos edematosos con masa heterogénea hipo e hiperecogénica con realce acústico posterior, **c:** sutil foco de trabeculación parenquimatosa en mama derecha, **d:** RM de mamografía "c" donde se puede confirmar la lesión (flecha) que se veía más sutil en la mamografía de imagen "c". Fuente: Durur-Subasi I, et al. *Eur J Med* 2019 <sup>12</sup>.

En cuanto a la RM (Figura 5), es una prueba radiológica útil para realizar el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama, identificar lesiones activas, determinar la extensión de las lesiones, evaluar la presencia de enfermedad residual tras el tratamiento y monitorizar la enfermedad en pacientes sometidas a tratamiento conservador<sup>12</sup>.

En la RM las lesiones sugestivas de MGI suelen presentarse en forma de nódulos o masas heterogéneas, hiperintensas o que presentan realce segmentario en secuencias T2. También se puede observar edema, la formación de fístulas, la presencia de abscesos y microabscesos que se podrán ver en forma de masas hiperintensas con realce periférico y centro sin realce en la secuencia T2. En cuanto a las secuencias de difusión, en el caso de la MGI se podrán observar las afecciones inflamatorias como edema, alta viscosidad y restos celulares. Sin embargo, no tendrá gran valor para poderlo distinguir del cáncer de mama inflamatorio. En general la RM podrá proporcionar información más precisa que la ecografía en cuanto a la evaluación del éxito de la terapia, especialmente después de la terapia local y será una herramienta de seguimiento muy útil, sobre todo en aquellos casos de enfermedad más agresiva y avanzada<sup>10,12</sup>.



**Figura 5.** Paciente con MGI en mama derecha. Se observan imágenes de RM en Short Time Inversion Recovery (STIR) tras administración de contraste en ponderación T1 que muestra lesión anular con realce periférico y bordes irregulares compatible con absceso mamario. **a:** corte axial, **b:** corte sagital. Fuente: Oztekin, P. S., et al. Iran J Radiol 2016<sup>13</sup>.

### 1.7. Diagnóstico de la MGI

El diagnóstico de la MGI requiere de la participación y formación de un equipo multidisciplinar formado por médicos especialistas radiólogos, patólogos, ginecólogos, cirujanos y reumatólogos para poder realizar una detección precoz y poder aplicar el tratamiento adecuado<sup>1</sup>.

El diagnóstico debe tener en cuenta los antecedentes patológicos de las pacientes para detectar posibles factores de riesgo predisponentes de MGI, así como realizar una exploración física adecuada para poder solicitar las pruebas radiológicas, de laboratorio y el análisis anatomopatológico.

Dado que no se han identificado en la actualidad signos patognomónicos de MGI, el diagnóstico es de exclusión y la prueba Gold Standard para confirmarlo en caso de alta sospecha es realizar una biopsia de la lesión para obtener el estudio anatomopatológico<sup>14</sup>.

La MGI, se presenta, con frecuencia, con hallazgos clínicos y radiológicos sospechosos de malignidad <sup>11,14</sup> por lo que será importante realizar un correcto diagnóstico diferencial con el cáncer de mama ante hallazgos sugestivos y se deberán tener en cuenta aspectos que parecen ser más frecuentes en las pacientes con MGI.

También se deberá realizar un correcto diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas y con otras enfermedades sistémicas autoinmunitarias y granulomatosas (Tabla 2).

Enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI
Mastitis granulomatosa quística neutrofílica
Cáncer inflamatorio de mama
Mastitis infecciosa <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bacteriana <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Corynebacterium</i>, especialmente <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i></li> <li>• <i>Corynebacterium tuberculostrictum</i></li> <li>• Mastitis periductal</li> <li>• Absceso por Actinomyces</li> </ul> </li> <li>2. Mastitis tuberculosa</li> <li>3. Mastitis leprosa (Infección por <i>Mycobacterium leprae</i>)</li> <li>4. Enfermedad por mordedura de gato (Infección por <i>Pasteurella Multocida</i>)</li> <li>5. Fúngica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Cryptococcosis</li> <li>• Coccidiomycosis</li> </ul> </li> <li>6. Parásitos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eschistosomiasis</li> <li>• Protozoos</li> </ul> </li> </ol>
Mastopatía diabética
Mastitis de origen autoinmunitario <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vasculitis</li> <li>2. Granulomatosis con Poliangeitis</li> <li>3. Arteritis de Células Gigantes</li> <li>4. Arteritis de Takayasu</li> <li>5. Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis</li> <li>6. Sarcoidosis</li> <li>7. Enfermedad de Crohn</li> </ol>
Granulomas reactivos por cuerpo extraño <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Silicona</li> <li>2. Parafina</li> <li>3. Berilio</li> </ol>
Mastitis por IgG4

**Tabla 2.** Enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI. Fuente: Dilaveri C, et al. Breast J 2024 <sup>3</sup>

La presencia de fiebre, sudoración nocturna, tos u otros síntomas sistémicos con una determinada exposición ocupacional podría llevar a sospechar otros diagnósticos diferentes a la MGI. La radiografía de tórax después de confirmar ausencia de embarazo ayudará a descartar la presencia de adenopatías mediastínicas u otras alteraciones toraco-pulmonares, que puedan sugerir mastitis tuberculosa o sarcoidosis<sup>3</sup>.

Sin embargo, hasta el momento, no existen aún protocolos ni algoritmos claros sobre el diagnóstico de la MGI.



En la mayoría de los casos el proceso inicial habitual que se realiza ante la sospecha clínica de MGI es la ecografía mamaria por ser la prueba más accesible. Ecográficamente se podrán objetivar los signos radiológicos descritos anteriormente, siendo el más típico la presencia de imágenes hipoecogénicas parcheadas heterogéneas, de contornos irregulares con prolongaciones tubulares con extensión y fistulización cutánea<sup>10</sup>.

Sin embargo, dado que estos signos son inespecíficos, se planteará realizar una BAG percutánea guiada por ecografía. De esta manera se podrá obtener el diagnóstico definitivo con el estudio anatomopatológico y descartar patología tumoral.

Además, en el proceso diagnóstico se deberán descartar infecciones y enfermedades autoinmunitarias realizando una radiografía de tórax y una analítica de sangre (AS) incluyendo los patrones serológicos determinados (determinación de inmunoglobulinas (Ig), enzima convertidora de la angiotensina (ECA), factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)...) <sup>11</sup>.

A continuación, se hará referencia a los hallazgos anatomopatológicos y de laboratorio que se deben tener en cuenta en el manejo diagnóstico.

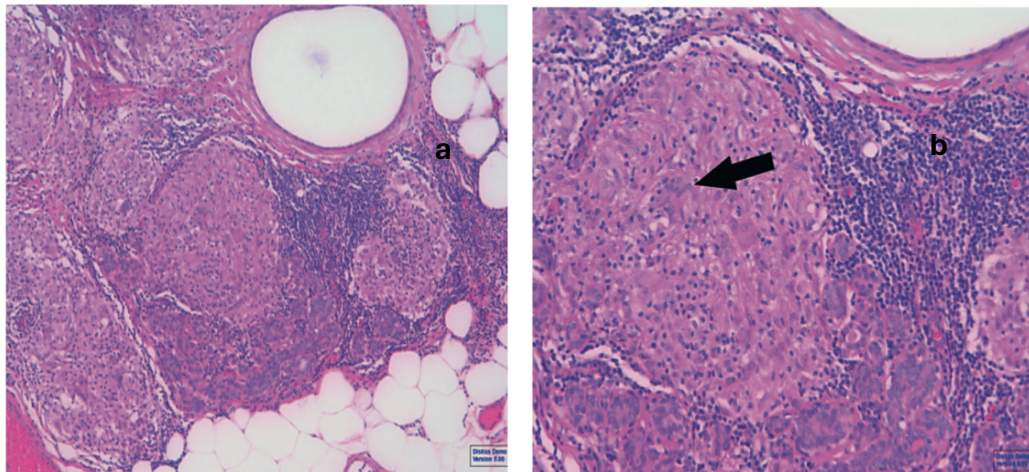
### **1.7.1. Hallazgos histopatológicos**

El estudio anatomopatológico obtenido por BAG se considerará la prueba Gold Standard para el diagnóstico de la MGI con una sensibilidad del 96%.

Al realizar la biopsia se podrán objetivar granulomas no caseificantes con patrón lobulocéntrico e infiltrado linfocitario con células gigantes de Langerhans multinucleadas, histiocitos epitelioides y células plasmáticas sin agente etiológico identificable con técnicas histoquímicas. Para poder diferenciar la MGI del resto de enfermedades se utilizarán diferentes tinciones como hematoxilina – eosina, tinción de Gram y tinción PAS (Ácido periódico de Schiff). Para hacer el diagnóstico diferencial con la tuberculosis (Tbc) o de la sarcoidosis se deberán usar tinciones rápidas, Ziehl-Neelsen y plata metenamina de Grocott - Gomori (GMS) (Figura 6).

El parénquima mamario presentará desestructuración acinar y ductal. En algunos casos se observarán microabscesos estériles organizados con infiltrados neutrofilicos. En aquellos casos en los que la inflamación se extienda hacia los lobulillos adyacentes indicará mayor gravedad <sup>1,3,10</sup>.

Con el estudio anatomopatológico se podrán excluir otras enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis o Granulomatosis con Poliangeitis), infecciones, reacción a cuerpo extraño y sobre todo procesos neoplásicos.



**Figura 6.** Imagen anatomía patológica de MGI. Muestra con tinción de hematoxilina - eosina. Se observa granuloma no caseificante formado por linfocitos, histiocitos y células gigantes (flecha). **a:** Visualización de la muestra general a menor aumento. **b:** Imagen centrada en el granuloma a mayor aumento. Fuente: Wolfrum, A., et al. Breast Care 2018<sup>10</sup>

### 1.7.2. Hallazgos de laboratorio

En el momento actual no se han identificado marcadores serológicos ni autoinmunitarios específicos de MGI. La finalidad de las pruebas de laboratorio es descartar otras enfermedades que se incluyen en el diagnóstico diferencial de la MGI.

El análisis de sangre debe incluir parámetros bioquímicos básicos (función renal, urea y ionograma básico), prolactina sérica y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) que puede encontrarse dentro de la normalidad o ligeramente elevada. Se recomienda solicitar también un hemograma, incluyendo la velocidad de sedimentación globular (VSG) y un estudio inmunológico con perfil de ANA y factor reumatoideo. También se recomienda solicitar serologías y cultivos de bacterias, micobacterias y hongos, en caso de alta sospecha, especialmente en zonas endémicas<sup>1,3</sup>.

Será necesario descartar la Tbc por lo que se debe realizar la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD)<sup>3</sup> o la determinación de interferón gamma de la Tbc (IGRA). Se debe tener en cuenta que existe una respuesta clínica anérgica<sup>1</sup> a la PPD en las pacientes con MGI lo cual puede generar la presencia de falsos negativos. Por este motivo, en algunos estudios<sup>1</sup>, se describe la opción de solicitar directamente IGRA<sup>1</sup> para minimizar la probabilidad de los falsos negativos. La determinación de la Tbc es importante porque el tratamiento de la MGI es principalmente inmunosupresor y podría favorecer la progresión de la infección por Tbc<sup>1,3</sup>. Con las técnicas genómicas para detectar Mycobacterium tuberculosis se podrá realizar el diagnóstico de confirmación de Tbc en caso de dudas o alta sospecha.



### 1.8. Tratamiento de la MGI

Ante la ausencia de una etiología clara, ser una enfermedad con diagnóstico de exclusión y presentar una clínica inespecífica, es difícil poder establecer un tratamiento específico. Por ello, en la actualidad, no existe un consenso estandarizado ni protocolos establecidos sobre el tratamiento óptimo de la MGI <sup>3,4,11</sup>.

Se requiere de la evaluación multidisciplinar para poder valorar e individualizar cada caso y poder administrar el tratamiento adecuado que incluye una amplia variedad de opciones desde la observación, hasta el tratamiento quirúrgico, pasando por el tratamiento antibiótico, esteroideo o inmunosupresor (Tabla 3) <sup>3,14, 15</sup>.

La MGI puede presentar un curso crónico hasta en la mitad de los casos y se pueden resolver los episodios espontáneamente. Sin embargo, dada la importante carga sintomática se debe iniciar un tratamiento adecuado precoz para poder evitar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Opciones terapéuticas	Ventajas	Inconvenientes
Tratamiento etiológico	Tratamiento dirigido de la hiperprolactinemia	No efectivo si las pacientes no presentan hiperprolactinemia
Manejo expectante	No efectos secundarios Fácil implementación	Largo periodo de duración (más de 22 meses) Recidivas frecuentes
Antibióticos	Mejora los síntomas inflamatorios	Ausencia de factor etiológico infeccioso
Corticoesteroides	Tratamiento más usado Eficaces y seguros Variabilidad de vías de administración Posible combinación con otros tratamientos	Frecuentes efectos secundarios Necesidad de buena adherencia terapéutica
Inmunosupresores convencionales no esteroideos (ISc)	Efectos inmunomoduladores Actúan como ahorradores de corticoides Previenen recurrencias en la fase de reducción de dosis previa retirada de los corticoides	Efectos adversos no despreciables Menos ensayos clínicos de soporte
Cirugía	Gran efectividad Rápida efectividad y alivio sintomático	Complicaciones de la herida quirúrgica Desestructuración mamaria Posibilidad de recurrencia (hasta en el 25%)

**Tabla 3.** Opciones de tratamiento de la MGI. Fuente: Yin, Y, et al. J Invest Surg 2022 <sup>11</sup>

A continuación, se realiza una revisión de las diferentes opciones terapéuticas que existen en la actualidad para el abordaje de la MGI.

### 1.8.1. Tratamiento etiológico

Este apartado hace referencia al manejo de aquellos pacientes que presentan hiperprolactinemia como posible etiología de la MGI. El tratamiento inicial en estos casos será con bromocriptina. Si se objetiva adenoma hipofisario productor de prolactina con indicación quirúrgica se procederá a realizar la resección. Si se trata de una hiperprolactinemia originada por fármacos antipsicóticos se deberá sustituir el fármaco en cuestión si es posible<sup>1</sup>.

Será importante identificar los pacientes con hiperprolactinemia para poder iniciar un tratamiento óptimo, adecuado y precoz ya que presentan mayor riesgo de recurrencia.

### 1.8.2. Manejo expectante

Este tipo de manejo se basa en el hecho que la mitad de los casos de pacientes con MGI presentan una evolución hacia la remisión espontánea de la enfermedad sin administración de tratamiento<sup>10</sup>.

Se podrá plantear realizar este tipo de abordaje en aquellas pacientes con MGI considerada leve por presentar lesiones mamarias pequeñas (1-2cm) sin síntomas sistémicos, y se realizará una supervisión y seguimiento en consultas a determinar por parte de cada centro y especialista según se considere para valorar la posible progresión de la enfermedad. En estos casos seleccionados, se ha descrito una remisión completa de la MGI en un periodo de entre 2 y 24 meses en el 50% de los casos<sup>1,10,11</sup>.

Sin embargo, la ausencia de criterios estrictos para definir y diferenciar los casos leves de MGI respecto los graves, implica una dificultad a la hora de decidir plantear el manejo expectante. Si juntamente con la paciente se decide realizar observación y control de la MGI se debe informar plenamente a la paciente de sus opciones de curación (50%) para que pueda decidir sobre el tratamiento<sup>11</sup>.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se considerará el tratamiento médico farmacológico como primera línea de tratamiento, a no ser que la paciente escoja el manejo expectante.

### 1.8.3. Tratamiento antibiótico

El papel de los antibióticos en la MGI se aplica a nivel empírico como primera línea de tratamiento ante la sospecha de estar ante una mastitis bacteriana o infecciosa, ya que es mucho más frecuente que la MGI. Estas pacientes son diagnosticadas erróneamente y ante la ausencia de mejoría con el tratamiento antibiótico, es cuando se empieza a sospechar la posibilidad de presentar una MGI.

Se considera que el efecto terapéutico de los antibióticos es limitado en la MGI<sup>11</sup>. Su principal efecto terapéutico será en aquellos casos en los que haya sobreinfección de las lesiones mamarias granulomatosas, abscesos, fístulas....

En aquellos casos en los que se aísla *Corynebacterium*, plantear inicialmente una terapia antibiótica puede ser de gran utilidad. Tal y como se ha mencionado anteriormente es un patógeno muy relacionado etiológicamente con la MGI y tratarlo puede influir en mejorar la progresión de la MGI. Los microorganismos del género *Corynebacterium* son sensibles a fármacos no penicilínicos como clindamicina, levofloxacino, azitromicina o rifampicina. Se podrá iniciar tratamiento con estos antibióticos ante la sospecha de infección por *Corynebacterium* aunque el cultivo esté pendiente y habiendo descartado otros microorganismos.

En el caso de sospecha o aislamiento de micobacterias el tratamiento antibiótico adecuado propuesto es con isoniazida, rifampicina y etambutol<sup>1</sup>.

Se puede observar como la Rifampicina servirá también en caso de presentar *Corynebacterium* y Micobacterias, con lo que será una opción relevante para tener en cuenta<sup>11</sup>.

### 1.8.4. Tratamiento corticoesteroideo

Se trata del tratamiento principal de la MGI<sup>16</sup>. Se debe iniciar de forma precoz ante la sospecha diagnóstica. La dosis inicial con la que suele iniciarse el tratamiento es de 0,5mg/kg/día de PDN. Se puede plantear aumentar la dosis anteriormente descrita si de manera inicial no se consigue controlar el brote de MGI. Posteriormente se intentará disminuir a la mínima dosis posible que permita controlar el brote. La duración del tratamiento se adaptará a la evolución y la progresión de la enfermedad, aunque en general la tendencia es a mantener el tratamiento durante un mínimo de entre 3 y 6 meses para prevenir recurrencias.

La limitación principal del uso prolongado con corticoides son sus efectos adversos potencialmente graves como la intolerancia glucídica, el aumento de peso, el Síndrome de Cushing, la osteoporosis, la alteración de la cicatrización, la úlcera péptica, trastornos psicóticos, inmunosupresión y empeoramiento de las infecciones. Además, se debe intentar evitar su uso en embarazadas, diabéticas o lactantes. Será muy importante potenciar la mínima dosis posible y retirarlos en cuanto se haya cumplido el plazo terapéutico adecuado de forma progresiva, sin retiradas bruscas y en pauta descendente para evitar la aparición de insuficiencia suprarrenal aguda<sup>1,11</sup>.

La vía de administración también puede influenciar en la minimización de los efectos adversos. La administración vía oral es la más común en la actualidad, demostrándose eficaz en la reducción de la extensión de la enfermedad y presentando una disminución de los casos que precisan tratamiento quirúrgico tras su uso<sup>10</sup>.

Por otro lado, la vía tópica con inyección intralesional de los esteroides está siendo mencionada en algunos estudios<sup>17</sup> como vía de administración de gran eficacia y parece presentar menos efectos secundarios. Esta vía de administración es especialmente útil en aquellas pacientes que presentan lesiones cutáneas concomitantes (fístulas, úlceras, abscesos...). Será también una buena opción de tratamiento en pacientes que hayan padecido efectos secundarios de los corticosteroides orales<sup>1,11</sup>.

En cuanto a la inyección intralesional de triamcinolona<sup>17</sup>, si se administra en concomitancia con otros tratamientos (Corticoides sistémicos, Metotrexato, Azatioprina y otros) favorece, en muchos casos, la resolución general de los síntomas en 4-6 meses<sup>1</sup>.

Es importante tener en cuenta que, previamente a la administración de cualquier tratamiento inmunosupresor, como los corticoides, será importante descartar infecciones latentes o concomitantes ya que existe riesgo elevado de reactivación<sup>11</sup>.

En resumen, el tratamiento con corticoides en la MGI se considera el de primera elección. Ha demostrado una eficacia considerable, se recomienda la mínima dosis eficaz y una administración de larga duración. La vía de administración de elección de primera línea hasta el momento actual será vía oral, pendiente de acabar de demostrar la efectividad de la vía intralesional.

Referente a cuando interrumpir el tratamiento, en la actualidad no existen aún criterios definidos que permitan determinar cuándo se debe parar el tratamiento y lo que se podría considerar respuesta clínica completa (RCC), de manera que hasta el momento depende de una evaluación continua clínica y radiológica sobre la progresión y respuesta de la enfermedad al tratamiento administrado<sup>11,17</sup>.

### **1.8.5. Tratamiento inmunosupresor convencional no esteroideo (ISc)**

El tratamiento inmunosupresor no esteroideo hace referencia a fármacos que presentan un mecanismo de acción capaz de regular la respuesta inflamatoria inmunitaria del organismo. Dentro de este grupo terapéutico se incluyen diferentes tipos de fármacos que se irán describiendo a continuación.

#### **1.8.5.1. Metotrexato (MTX)**

El MTX es un fármaco inmunosupresor análogo del ácido folínico<sup>18</sup>. Su mecanismo de acción se basa en la unión a la dihidrofolato reductasa que inhibe las enzimas dependientes del folato, disminuye la proliferación celular, disminuye la síntesis de timidilato y purina, suprime la proliferación de linfocitos y ejerce un efecto antiinflamatorio. El MTX es el agente inmunosupresor no esteroideo más utilizado en la MGI<sup>18,19</sup>.

Sus indicaciones principales son las siguientes<sup>1,3</sup>:

- Tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria que no responden al tratamiento con corticoides o que presentan recurrencias frecuentes tras el tratamiento, incluyendo también el tratamiento quirúrgico.
- Como ahorrador de corticoides al usarse combinado con esteroides para reducir la dosis de estos y disminuir la duración del tratamiento. En combinación se ha demostrado que presentan efecto sinérgico en cuanto a la eficacia en el tratamiento de la MGI<sup>3</sup>.
- Para prevenir recurrencias en el momento de la retirada de los corticoides

La dosis de tratamiento recomendada es de entre 5-15 mg semanales, con un máximo 20mg semanales.

En cuanto a la vía de administración puede ser subcutánea u oral a elección o preferencia de cada paciente ya que se han descrito casos de mala tolerancia oral. La duración del tratamiento va a depender de la evolución de la MGI. Se debe tener en cuenta que el MTX suele tardar un mes en iniciar su acción farmacológica. En cuanto se llega a este punto, se inicia la retirada de los corticoides en pauta descendente y se acaba de ajustar la dosis de MTX en monoterapia suficiente para mantener controlada la MGI. Por este motivo, aunque este descrita una duración de tratamiento con MTX entre 3 y 6 meses, en la práctica clínica suele alargarse más.

Se ha descrito una tasa de resolución muy alta de entre 75% y 83%, similar a la de los esteroides<sup>1,3,11</sup>. Por este motivo, actualmente se están estudiando posibles casos de MGI en los que se podría administrar como primera línea en lugar de los corticoides<sup>11</sup>.

Es muy importante tener en cuenta que, debido a su mecanismo de acción, el MTX puede provocar déficit de ácido fólico con amenización megaloblástica grave, por lo que será necesario que todos los pacientes en tratamiento con MTX reciban 1 dosis de 5mg de ácido fólico semanal tras la administración de cada dosis de MTX.

El uso del MTX también está limitado por sus efectos adversos, ya que pueden llegar a ser potencialmente graves. Dentro de los efectos adversos más importantes se incluye la supresión medular, la insuficiencia hepática, insuficiencia renal, alteraciones gastrointestinales y la fibrosis pulmonar. Sobre todo, se debe tener en cuenta que está contraindicado en caso de embarazo o lactancia por su capacidad teratogénica. Es muy importante, por lo tanto, realizar una prueba de embarazo o preguntar sobre el deseo gestacional de las pacientes antes de la administración del MTX, así como plantear el uso de métodos anticonceptivos durante su administración<sup>1,3,11</sup>. Los métodos anticonceptivos que suelen recomendarse son los de barrera, ya que el uso de anticonceptivos orales (ACO) se considera como uno de los posibles factores etiológicos de la MGI<sup>19</sup>.

### **1.8.5.2. Azatioprina (AZT)**

Se trata de otro medicamento inmunosupresor usado principalmente como ahorrador de corticoides y como alternativa al MTX<sup>20</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las purinas y supresión de la formación de anticuerpos, ocasionando una desregulación de la inmunidad celular y humoral al provocar una disminución de los linfocitos T, B y Natural Killer (NK). También inhibe la síntesis de prostaglandinas (PG).

Sus principales indicaciones son:

- Pacientes que presentan refractariedad al tratamiento con corticoides y que tienen contraindicaciones para el tratamiento con MTX, como en el caso de las pacientes embarazadas, en las cuales estará permitido administrar AZT.

La dosis de tratamiento con Azatioprina recomendada es de entre 2-2,5mg/kg/día vía oral. Esta dosis se debe ajustar e individualizar en función de la determinación de la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) encargada de metabolizar las purinas. En caso de baja actividad de TPMT se deberán administrar dosis inferiores de AZA por riesgo elevado de

mielotoxicidad. La duración del tratamiento recomendada será en función de la evolución de la enfermedad<sup>20</sup>.

De entre los efectos adversos más graves y frecuentes de la Azatioprina se encuentra la mielotoxicidad en forma de leucopenia, anemia o plaquetopenia. Es por esto que las pacientes que reciban este tratamiento deberán ser estrictamente controladas con pruebas de laboratorio para interrumpir el tratamiento si fuera necesario.

### **1.8.5.3. Micofenolato de Mofetil (MMF) (alternativa a MTX)**

El MMF es el tratamiento alternativo en aquellas pacientes en las que se experimente un fracaso o intolerancia del tratamiento con corticoides, MTX o AZT<sup>3,21</sup>.

Es un inmunosupresor derivado del ácido micofenólico que actúa inhibiendo la inosina-monofosfato-deshidrogenasa en la vía de la síntesis de las purinas e inhibe así la proliferación de los linfocitos<sup>21,22</sup>.

La dosis indicada es de entre 1000 y 1500 mg vía oral dos veces al día durante 4-6 meses<sup>16</sup>.

Los efectos adversos del MMF serán muy similares a los de la AZT siendo más frecuentes las alteraciones gastrointestinales (habitualmente la aparición de diarrea). Dentro de la mielotoxicidad que producen, lo más típico será en forma de leucopenia.

### **1.8.6. Tratamiento invasivo**

#### **1.8.6.1. Tratamiento quirúrgico**

##### **Indicaciones:**

Se trata de la última línea de tratamiento. Se intenta no llegar a ella controlando la clínica y las lesiones con los fármacos descritos anteriormente. En la actualidad se intenta realizar un diagnóstico y tratamiento médico precoz para poder evitar una mala progresión y así evitar la necesidad de realizar resecciones mamarias o mastectomías<sup>1,3</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico se reservará para casos refractarios a todos los tratamientos médicos descritos anteriormente e incluye des de la realización de una escisión local limitada hasta la mastectomía<sup>11</sup>.

En general, y para sintetizar, las indicaciones principales de la cirugía en la MGI serán las siguientes<sup>1,3,11</sup>:

- Pacientes refractarias a los tratamientos médicos.
- Pacientes que presentan efectos adversos no tolerables con los tratamientos médicos.
- Recidivas tras la administración de tratamientos médicos o tratamiento quirúrgico previo con resección local.
- Lesiones complicadas con fístulas, abscesos, úlceras crónicas... todo ello refractario al tratamiento médico.
- MGI de larga evolución que presenta gran cantidad de síntomas extramamarios sistémicos como eritema nodoso (EN) y poliartritis.

### **Tipos de cirugía:**

Cuando la cirugía es necesaria, la tendencia actual será realizar una escisión local limitada a la lesión asegurando unos márgenes sanos de entre 5 y 10 mm del foco inflamatorio. La escisión podrá incluir los trayectos fistulosos y el drenaje de abscesos. Será muy importante asegurar márgenes sanos y evitar dejar alguna lesión residual ya que conllevaría un elevado riesgo de recidiva.

En general será muy importante una buena planificación quirúrgica para poder localizar bien la lesión durante el procedimiento. Por esta razón es imprescindible una correcta identificación de las lesiones mediante pruebas radiológicas y una detallada descripción de la extensión de la/las lesión/es, así como la presencia de tejido necrótico u otras complicaciones como la aparición de trayectos fistulosos<sup>1</sup>.

Tras la resección de la lesión, las pacientes podrán presentar defectos mamarios que podrá conllevar en muchos casos una carga psicológica importante. Por esta razón, se puede realizar, si es preciso, la reconstrucción plástica mamaria inmediata tras la resección. Sin embargo, se debe intentar evitar los implantes mamarios protésicos por el riesgo de provocar reacción a cuerpo extraño, formación de granulomas o recidiva. Si que está aconsejado utilizar tejido autólogo de la paciente mediante el uso de injertos de grasa o de colgajos como opciones para restaurar el volumen y la forma mamaria. La transferencia del colgajo dermoglandular mamario (BDGF) se considera un tratamiento quirúrgico eficaz y seguro, especialmente en aquellos casos recurrentes y graves. Además de la reconstrucción postoperatoria inmediata, en el momento de la cirugía se podrán tener en cuenta diversos factores para intentar minimizar los defectos mamarios estéticos postquirúrgicos como la realización de incisiones mínimamente invasivas y visibles que se podrán realizar de una u otra forma en función de la localización de la lesión y su extensión<sup>10</sup>.

En cuanto al abordaje quirúrgico, no existe una vía de elección determinada pues cada cirugía dependerá mucho del tipo de lesión mamaria, de su extensión y de su localización.

La mastectomía solo se indicará si la relación entre el tamaño de la lesión respecto al tamaño de la propia glándula mamaria no permite obtener un resultado de curación (resección de toda la lesión y/o de los múltiples focos) y estético suficientemente satisfactoria mediante cirugía conservadora.

En cuanto a la cicatrización de la herida tras la cirugía, puede ser un proceso lento y si no se realiza una extirpación correcta que incluya unos márgenes de tejido sano adecuados, el tejido mamario podría quedar deformado<sup>11</sup>.

### **Contraindicaciones:**

Se debe ser cauteloso a la hora de indicar la cirugía teniendo en cuenta que pueden aparecer complicaciones postoperatorias importantes como infección de la herida quirúrgica, que puede ser difícil de tratar ante la inmunosupresión de las pacientes o el déficit de cicatrización por tratarse de pacientes que en la mayoría de los casos están en tratamiento con corticoides. Otra de las posibles complicaciones postquirúrgicas podría ser el sangrado o la presencia de

hematomas, ya que se estará resecando un tejido mamario más friable de lo habitual en contexto de la inflamación por la propia MGI.

Existen algunas contraindicaciones relativas para la cirugía que podrían retrasar su realización hasta mejorar las condiciones de las pacientes. Algunas de ellas son la presencia de síntomas de infección aguda, lesiones de gran tamaño en que no se pueda garantizar un buen resultado quirúrgico o estar embarazada.

### **1.8.6.2. Tratamiento de los abscesos en la MGI**

La fase de formación de abscesos se presenta en varias etapas de desarrollo: inicialmente hiperemia, calor y rubor mamario con inflamación progresiva y posterior formación de una masa sólida flemonosa que finalmente acabará coleccionando<sup>24</sup>.

La formación de los abscesos se podrá detectar con exploración física o con ecografía. Habitualmente se observarán también adenopatías axilares aumentadas de tamaño reactivas al proceso inflamatorio.

El tratamiento de los abscesos presentará varias opciones de abordaje en función de la fase en la que se encuentre, pudiendo tratarse de una fase aguda de formación, una fase de colección o una fase más crónica y larvada.

En la fase en que ya se ha formado el absceso y está fluctuante el objetivo del tratamiento se centrará en buscar la mejoría sintomática de las pacientes y aliviar su dolor. El drenaje se realizará por punción y aspiración con aguja fina (PAAF) guiado por ecografía. Se podrá realizar el procedimiento en múltiples sesiones. Tras la aspiración del material purulento se realizará un lavado de la cavidad con solución de NaCl al 0,9% seguido de la inyección de 40mg de acetónido de triamcinolona a través de la misma aguja fina usada para la PAAF<sup>1,11</sup>.

Se realiza hincapié en el método de drenaje por punción aspiración para causar una cicatriz ínfima realizando la mínima lesión posible y así intentar mantener al máximo la integridad mamaria, pues se trata de pacientes que estarán recibiendo tratamiento con corticoides que dificultarán la cicatrización posterior<sup>16</sup>.

El procedimiento anterior podrá acompañarse también de la inyección de corticoides en las zonas fibroglandulares localizadas periabsceso. Todo ello, con la finalidad de disminuir al máximo las recurrencias.

En la fase de cronificación o en la fase de formación del absceso, cuando se trata de una masa sólida aún flemonosa sin material purulento que drenar, el tratamiento que se realizará será con los fármacos mencionados anteriormente, ya sea vía oral o inyectados. Ante la refractariedad del tratamiento médico puede estar indicado realizar un abordaje quirúrgico (escisión local limitada) que además podrá ir acompañado de la administración de corticoides (orales o inyectados intralesionales), MTX, AZT, MMF u otros tratamientos.

Referente a la lactancia materna, estará indicado no interrumpirla ante la aparición de abscesos, ya que ayuda a favorecer el drenaje y mejora la inflamación. Solamente se indicará su interrupción si la paciente debe tomar fármacos que contraindiquen la lactancia materna<sup>24</sup>.



Será muy importante el tratamiento adecuado y precoz de los abscesos pues el retraso y el tratamiento inapropiado podría provocar daños permanentes en los tejidos, desfiguración y lesiones más extensas que podrían llegar a afectar seriamente la calidad de vida de las pacientes e impedir una futura lactancia materna<sup>16</sup>.

### 1.8.7. Nuevos tratamientos

Se trata de los inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>25</sup>. Este grupo de fármacos se han empezado a utilizar recientemente en el tratamiento de la MGI en caso de refractariedad a los anteriores tratamientos y para evitar el abordaje quirúrgico.

Son anticuerpos monoclonales dentro de los cuales se incluye el Adalimumab, Etanercept y el Infliximab (IFX), entre muchos otros<sup>18</sup>. Se ha planteado su uso en combinación con MTX, corticoides o AZA, debiéndose retirar previo a su administración el MMF.

Están considerados como un tratamiento seguro que puede administrarse durante un largo plazo ya que no presentan los mismos efectos adversos de los corticoides<sup>18</sup>. Sin embargo, presentan riesgo de reactivación de infecciones latentes. Por este motivo, previo a su administración será de vital importancia descartar la presencia de una tuberculosis latente, así como también descartar la presencia de virus hepatotropos.

Otra de las reacciones adversas que presentan algunos de los antiTNF, excepto el Etanercept, es la inmunogenicidad. La inmunogenicidad es la capacidad de generar anticuerpos contra el propio antiTNF, de manera que tras periodos prolongados de tratamiento pueden llegar a no ser efectivos por destrucción del fármaco. Esta capacidad de inmunogenicidad aumenta en monoterapia. En cambio, se ha descrito una disminución de la inmunogenicidad si se administran juntamente con el MTX<sup>22</sup>. Por este motivo en la práctica clínica se suelen administrar conjuntamente.

La mayoría de estos fármacos estarán contraindicados durante el embarazo, por lo que será muy importante preguntar sobre el deseo gestacional de la paciente o de si está gestando pues si la respuesta es afirmativa solo estará autorizado el uso y la administración de Certolizumab<sup>25,26</sup>.

La dosis, posología y la vía de administración de los antiTNF variará en función de cada tipo. Se planteará su inicio en caso de pacientes que no respondan al tratamiento con dosis elevadas o máximas de MTX o AZA. Se mantendrán durante un periodo de aproximadamente 6 meses junto con MTX<sup>18</sup> que podrá alargarse en función de la evolución de la enfermedad y del ajuste de dosis.

### 1.9. Manejo y seguimiento

Para poder realizar el manejo adecuado se deben tener en cuenta las diferentes formas clínicas en las que se puede presentar la MGI en función de su estado de progresión para poder plantear un tipo de tratamiento u otro.

En caso de que la paciente presente un absceso se deberá proceder a la punción y evacuación de la colección. En caso de que se trate de una masa mamaria hiperémica y dolorosa se podrá iniciar el tratamiento con corticoides o bien realizar un manejo expectante según las preferencias de cada paciente<sup>1</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento y manejo de la MGI será dinámico en función de la evolución. Existirán pacientes que únicamente con manejo expectante presentarán remisión. En cambio, otros casos precisarán el uso de todos los tipos de fármacos descritos en apartados anteriores. Además, habrá pacientes en las que coexistan varias formas de presentación de la enfermedad y que van a requerir diferentes tratamientos a la vez. Esta coexistencia de varias formas clínicas de presentación provoca que sea difícil poder realizar una clasificación estricta de la enfermedad y, en consecuencia, implica un difícil manejo de la MGI, precisando de varias herramientas de abordaje que en muchos casos deben aplicarse a la vez.

En cuanto a la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad, en las últimas revisiones<sup>1</sup> se plantean dos definiciones<sup>11</sup>:

- Respuesta clínica parcial (RCP): mejoría de los síntomas (dolor, rubor, eritema, induración...).
- Respuesta clínica completa (RCC): resolución completa de los síntomas (dolor, rubor, eritema, induración...)<sup>11</sup>.

El seguimiento de las pacientes con MGI, será clínico y radiológico. La ecografía mamaria será útil para realizar el seguimiento de las pacientes. En caso de enfermedad agresiva, difusa o refractaria al tratamiento se podrá plantear realizar una RM para poder realizar una mejor valoración de las lesiones<sup>12</sup>.

En la actualidad no existen consensos ni protocolos acerca de cómo realizar un seguimiento estandarizado de las pacientes con MGI. Cada centro plantea su propio seguimiento. En lo que sí que parece haber consenso es que se trata de pacientes que se deben seguir muy de cerca en consultas para valorar su evolución y así poder modificar, si precisa, el tratamiento.

### **1.10. Recurrencias en la MGI**

La recurrencia de la MGI es del 15,4-24,8%<sup>1</sup>. Se considera recurrencia la aparición de masa inflamatoria de diagnóstico clínico o radiográfico, que deberá confirmarse con biopsia.

Algunos de los factores de riesgo que se considera que aumentan la probabilidad de recurrencia son<sup>1</sup>:

- Presentar masa palpable en el momento de finalizar el tratamiento médico
- Edad joven (menores de 30 años)
- Infección por CK
- Embarazo
- Lesiones en la piel de la mama
- Niveles elevados de PRL tras el tratamiento



## **2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO**

## 2. Justificación y planteamiento

## 2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

En base a lo expuesto en la introducción y ante las importantes carencias detectadas en el proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes con MGI se plantea y justifica la realización de este proyecto de tesis doctoral el cual consta de tres fases.

En primer lugar, se realiza una revisión de casos de pacientes con MGI a partir de la cual se identifica un importante retraso en el diagnóstico. Este retraso diagnóstico implica una demora en el inicio del tratamiento y conlleva la aparición de complicaciones y de cronificación de la enfermedad que comporta una gran repercusión clínica desfavorable y una mala calidad de vida de las pacientes con esta patología. También se identifica la ausencia de conocimiento y consenso acerca del tratamiento más adecuado a administrar.

Estas carencias mencionadas e identificadas respecto al manejo y abordaje de la MGI vienen derivadas de la poca frecuencia de esta patología, su etiología desconocida, la ausencia de signos clínicos o radiológicos específicos, de marcadores analíticos determinados y sobre todo por la ausencia de estandarización en el proceso diagnóstico y tratamiento.

Es por esto por lo que, en la segunda fase de nuestro proyecto, se procede a elaborar en consenso multidisciplinar unos algoritmos protocolizados de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MGI con el objetivo de estandarizar su manejo. La finalidad de realizar estos algoritmos es detectar de forma más precoz las pacientes con MGI para poder iniciar un tratamiento adecuado y evitar la progresión y mala evolución de la enfermedad. Además, se quiere ofrecer un buen seguimiento también protocolizado para poder ajustar el tratamiento e identificar las recurrencias lo antes posible.

Finalmente, en la última fase del proyecto, se realiza un análisis del impacto en el manejo de la MGI tras la aplicación e implantación de estos algoritmos confeccionados para valorar el efecto que conllevan en la evolución y el curso clínico de esta patología.

## 2. Justificación y planteamiento

### **3.HIPÓTESIS**



### 3. Hipótesis

### **3.HIPÓTESIS**

La hipótesis de este proyecto de tesis doctoral es:

La elaboración en consenso multidisciplinar de un protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento estandarizado permite diagnosticar y tratar de forma más precoz y eficaz a las pacientes con MGI, evitando la mala evolución de la enfermedad y la aparición de complicaciones que puedan comportar un impacto negativo en la calidad de vida de estas pacientes.

### 3. Hipótesis

## **4.OBJETIVOS**

#### 4. Objetivos

## **4.OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Elaborar e implantar un algoritmo diagnóstico - terapéutico y protocolo de seguimiento estandarizados para pacientes con MGI que mejoren su manejo terapéutico.

### **4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Identificar los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio más típicos de la MGI
2. Identificar las carencias en el proceso actual de diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento de la MGI
3. Determinar el impacto clínico de la implementación de los nuevos algoritmos

#### 4. Objetivos

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**





## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto de tesis doctoral se divide en tres fases: en primer lugar, incluye un análisis retrospectivo de pacientes con MGI a partir del cual se detectan una serie de carencias en el manejo de esta patología. En segundo lugar, y en base a las carencias del manejo de la MGI identificadas en la primera parte, se confeccionan los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y el protocolo de seguimiento. Finalmente, en la última parte, se realiza un análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos elaborados para el manejo de la MGI.

A continuación, se describen los aspectos referentes al material y métodos de cada fase del proyecto.

### 5.1. Revisión de casos de pacientes con MGI

Para estudiar las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, serológicas, histopatológicas y del tratamiento de las pacientes con MGI se diseñó un estudio unicéntrico observacional retrospectivo. Este estudio se realizó siguiendo las pautas establecidas en las Guías CARE<sup>27,28</sup>.

#### 5.1.1. Población a estudio

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de MGI de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2015-2020.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes que tuvieran 18 años o más
- Resultado histopatológico característico de MGI

Los criterios de exclusión:

- Negativa a participar en el estudio
- Incapacidad de comprender la información para participar en el estudio
- Pacientes que participaran en otros ensayos clínicos incompatibles con nuestro estudio

#### 5.1.2. Fuente de información y variables del estudio

Los datos de las pacientes incluidas en el estudio fueron obtenidos de la historia clínica electrónica del sistema informático del Hospital Universitari Germans Trias y Pujol. Se recogieron las variables incluidas en la Tabla 4 y la Tabla 5.

Variables analizadas en el estudio	
Edad	
Genero	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>

Etnia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gitana</li> <li>• Asiática</li> <li>• Caucásica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Africana</li> <li>• Árabe</li> <li>• Latinoamericana</li> </ul>
Número de brotes	
Lateralidad mamaria	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mama derecha</li> <li>• Mama izquierda</li> <li>• Bilateral</li> </ul>	
Localización intramamaria	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuadrante supero externo (CSE)</li> <li>• Cuadrante supero interno (CSI)</li> <li>• Unión de cuadrantes superiores (UCS)</li> <li>• Unión de cuadrantes externos (UCE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unión de cuadrantes internos (UCI)</li> <li>• Cuadrante ínfero interno (CII)</li> <li>• Cuadrante ínfero externo (CIE)</li> <li>• Periareolar</li> </ul>
Clasificación TPAL ( <i>Term, Preterm, Abortion, Living</i> )	
Estar en época de lactancia materna	
Infección por <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i>	
Presencia de uno de los siguientes signos ecográficos sugestivos de MGI	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colecciones intramamarias</li> <li>• Engrosamiento cutáneo</li> <li>• Masa hipoecoica solitaria</li> <li>• Fístulas</li> <li>• Lesiones multifocales</li> </ul>	
<i>Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)</i> <sup>30</sup>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• BIRADS 0: Valoración incompleta y no concluyente</li> <li>• BIRADS1: Negativo</li> <li>• BIRADS 2: Hallazgos benignos (Probabilidad de cáncer similar a la población general)</li> <li>• BIRADS 3: Hallazgos probablemente benignos (2% de riesgo de malignidad)</li> <li>• BIRADS 4: Hallazgos probablemente malignos (Valor predictivo positivo (VPP) para cáncer entre 29-34% hasta 70%)</li> <li>• BIRADS 5: Altamente sugestivo de malignidad (VPP para cáncer superior al 70%)</li> <li>• BIRADS 6: Malignidad confirmada histológicamente antes de iniciar tratamiento</li> </ul>	
Datos de laboratorio	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECA</li> <li>• IGRA</li> <li>• ANCA's</li> <li>• Inmunoglobulina (Ig) de tipo G, M y A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VSG</li> <li>• PCR</li> <li>• Estrógenos</li> <li>• Progesterona</li> <li>• Prolactina</li> </ul>
Tipo de tratamiento médico recibido	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibioterapia</li> <li>• Corticoides</li> <li>• MTX</li> <li>• AZT</li> <li>• AntiTNF</li> </ul>	
Rx de tórax	

Requerimiento de drenaje
Requerimiento de tratamiento quirúrgico
Requerimiento de ingresos hospitalarios

**Tabla 4.** Variables analizadas en el estudio

Factores de riesgo de MGI	
Mujer joven	Hiperprolactinemia
Lactante	Obesidad
Período postparto	Diabetes Mellitus
No caucásicas	Traumatismo mamario previo
Tabaquismo	Anticonceptivos orales

**Tabla 5.** Factores de riesgo de MGI

### 5.1.3. Análisis estadístico del estudio

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, todas ellas cualitativas, que se distribuyeron en las diferentes categorías y se describieron en tablas de frecuencias en números absolutos ante la presencia de una muestra de menos de 30 pacientes.

## 5.2. Elaboración de algoritmos y propuesta de seguimiento de la MGI

### 5.2.1. Elaboración del algoritmo de diagnóstico de la MGI

Tras conocer en profundidad las características etiopatogénicas, clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y a raíz de las necesidades objetivadas en cuanto al diagnóstico, se plantea y estructura el algoritmo diagnóstico.

El algoritmo diagnóstico se centra en las carencias actuales del proceso de detección de la MGI, las cuales hacen referencia a una falta de sospecha de la enfermedad ante el desconocimiento de la MGI y sus factores de riesgo, así como de las pruebas necesarias para llegar a su diagnóstico.

Incluye las siguientes variables descritas en la Tabla 6. La analítica sanguínea realizada debe incluir parámetros inflamatorios, endocrinos y autoinmunitarios que permitan descartar enfermedades autoinmunitarias o metabólicas.

Variables del algoritmo diagnóstico	
Signos clínicos más típicos de MGI (nódulo mamario doloroso)	Rx tórax
Presencia de factores de riesgo de MGI (Tabla 5)	Analítica (ANCA, ECA, Igs, VSG, PCR, IGRA, estrógenos, progesterona y prolactina)
Signos ecográficos sugestivos de MGI (Tabla 1)	Biopsia positiva para MGI

**Tabla 6.** Variables del algoritmo diagnóstico

El algoritmo diagnóstico tiene en cuenta la realización de punción aspiración del absceso en caso de que sea esta la forma inicial de debut de las pacientes.

También plantea de manera inicial el tratamiento con antibiótico ante la mayor frecuencia de mastitis infecciosa por encima de la MGI. Ante la falta de respuesta al tratamiento antibiótico es cuando se inicia el manejo diagnóstico de la MGI.

### 5.2.2. Elaboración del algoritmo de tratamiento y propuesta de seguimiento de la MGI

Una vez revisadas las características y carencias en el tratamiento y manejo de la MGI se procede a plantear y estructurar el algoritmo de tratamiento y la propuesta de seguimiento de la MGI.

El algoritmo de tratamiento tiene el objetivo de poder estandarizar el tratamiento de la MGI entre los diferentes servicios implicados (cirugía general y del aparato digestivo, ginecología y obstetricia, reumatología, radiología y anatomía patológica) e iniciarlo de la manera más precoz.

Incluye las variables descritas en la Tabla 7. En referencia al tratamiento quirúrgico, en el algoritmo no se especifica el tipo de abordaje ni resección quirúrgica ya que va a depender de cada paciente y de su lesión. Se hace referencia a tratamiento quirúrgico en general como última línea de tratamiento en caso de falta de respuesta a los tratamientos anteriores.

Variables del algoritmo de tratamiento y seguimiento de la MGI	
PDN MTX AZA MMF Tratamiento quirúrgico Controles en consultas externas	AntiTNF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Certolizumab</li> <li>• Infliximab</li> </ul>

**Tabla 7.** Variables del algoritmo de tratamiento y seguimiento de la MGI

En cuanto al seguimiento, se plantea una alternancia entre las consultas de todos los especialistas tratantes de la MGI con el fin de conseguir un seguimiento más estrecho de estas pacientes.

Los algoritmos se confeccionan a partir de la organización de las variables anteriormente descritas en los apartados 5.2.1 y 5.2.2 y de los ajustes realizados en las múltiples reuniones en consenso médico multidisciplinar que incluye la participación de Cirujanos Generales, Ginecólogos, Radiólogos, Reumatólogos y Anatomopatólogos especialistas en patología mamaria.

### 5.3. Análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos en el manejo de la MGI

Para la valoración del impacto de los algoritmos desarrollados se diseñó un estudio observacional analítico unicéntrico de cohortes retrospectivo con control histórico. Este estudio se realizó siguiendo las Guías STROBE<sup>29</sup>.

### **5.3.1. Población a estudio**

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de MGI de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias y Pujol entre los años 2015 y 2024.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes que tuvieran 18 años o más
- Resultado histopatológico característico de MGI

Los criterios de exclusión:

- Negativa a participar en el estudio
- Incapacidad de comprender la participación en el estudio
- Pacientes que participaran en otros ensayos clínicos incompatibles con nuestro estudio

### **5.3.2 Descripción de los grupos a estudio**

Las pacientes se dividieron en dos grupos no aleatorizados según el año de diagnóstico de la MGI, tomando como punto de corte el 1 de enero del año 2021, fecha en la que se inició la implementación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento desarrollados:

Grupo 1. Pre-implantación del algoritmo de diagnóstico y tratamiento: Se trata la de la cohorte histórica que incluye las 14 pacientes diagnosticadas de MGI en el Hospital Universitari Germans Trias y Pujol entre los años 2015 y 2020 incluidas en la revisión de casos realizada en la primera fase de este proyecto de tesis doctoral.

Grupo 2. Post-implantación del algoritmo de diagnóstico y tratamiento: Pacientes diagnosticadas de MGI en el Hospital Universitari Germans Trias y Pujol entre los años 2021-2024 en las que ya se siguió el algoritmo desarrollado.

La selección de casos fue no probabilística, por conveniencia, incluyendo pacientes consecutivas que cumplieran los criterios de inclusión definidos y clasificadas según el año de diagnóstico.

### **5.3.3. Fuente de información y variables del estudio**

Los datos de las pacientes incluidas en el estudio fueron obtenidos de la historia clínica electrónica del sistema informático del Hospital Universitari Germans Trias y Pujol.

Se recogieron las variables siguientes:

- Edad
- Género
- Las variables incluidas en el algoritmo de diagnóstico (Tabla 6)
- Las variables incluidas en el algoritmo de tratamiento y seguimiento de la MGI (Tabla 7)
- Variables de impacto clínico y del manejo de la MGI (Tabla 8)
- Especialista que inicia el tratamiento (Tabla 9)

<b>Variables de diagnóstico</b>	- Número de días hasta realizar la BAG diagnóstica
<b>Variables del tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de días hasta iniciar el primer tratamiento sin diagnóstico de MGI</li> <li>- Número de días hasta iniciar el tratamiento con corticoides dirigido a la MGI</li> <li>- Número de días hasta resolución del brote de MGI</li> </ul>
<b>Variables del seguimiento</b>	- Número de días hasta recidiva del brote de MGI

**Tabla 8.** Variables de impacto clínico y del manejo de la MGI

<b>Especialista médico que inicia el tratamiento dirigido a la MGI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- UPM (Cirugía General y de la Aparato Digestivo o Ginecología y Obstetricia)</li> <li>- Reumatología</li> </ul>

**Tabla 9.** Variable sobre el especialista que inicia primero el tratamiento dirigido a la MGI

#### 5.3.4. Análisis estadístico y tamaño muestral

El análisis estadístico se divide en dos partes. En primer lugar, se realiza un análisis comparativo descriptivo de los dos grupos para estudiar su homogeneidad. En segundo lugar, se procede a realizar un análisis sobre el impacto de la aplicación del algoritmo de diagnóstico, de tratamiento y seguimiento de la MGI.

##### 5.3.4.1. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis comparativo descriptivo de las características basales de las pacientes de ambos grupos.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes presentadas en tablas de distribución.

Las variables cuantitativas se resumieron mediante medidas de tendencia central (media) y la desviación estándar (DE).

##### 5.3.4.2. Análisis del impacto de la aplicación del algoritmo de diagnóstico, de tratamiento y seguimiento

En todas las variables se realizó un estudio de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Dado que no se cumplió el supuesto de normalidad para la mayoría de las variables, se utilizaron principalmente pruebas no paramétricas para la comparación entre grupos.

Para las variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas, la prueba de U de Mann Whitney (U de M-W).

Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis de datos se efectuó con el software SPSS versión 24 (IBM Corporation ©).

#### **5.3.4.3. Cálculo del tamaño muestral**

Debido a la baja prevalencia de la patología estudiada y al diseño retrospectivo con control de cohorte histórica, no se realizó un cálculo convencional del tamaño muestral.

Para estimar el tamaño de la muestra, se tomó como referencia el número de pacientes en la cohorte retrospectiva de control (n=14) y se comparó con una cohorte comparativa con una proporción mínima 1:1.

En consecuencia, el tamaño muestral total fue de 30 pacientes, 14 de la cohorte histórica y 16 de la cohorte comparativa.

#### **5.4. Aspectos éticos**

En todo momento se ha respetado el código deontológico, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Declaraciones Internacionales Éticas de Helsinki de 1964 con última actualización en la 64ª Asamblea General en Fortaleza (Brasil) en octubre de 2013.

Con la finalidad de proteger la confidencialidad de las pacientes y salvaguardar sus datos clínicos, este trabajo de tesis doctoral ha cumplido con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos y Garantía de los Derechos digitales (LOPD-GDD) y el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 (RGPD) de acuerdo con los artículos 6.1 hasta 9.2a del Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de datos.

En este proyecto de tesis doctoral para realizar los estudios se han utilizado datos retrospectivos de forma anonimizada procedentes de la historia clínica para su descripción, análisis y elaboración de los protocolos.





## **6.RESULTADOS**



## 6.RESULTADOS

Para la presentación de los resultados se ha dividido este apartado en tres partes: en la primera se presentan los resultados del estudio observacional retrospectivo de 14 pacientes con MGI. En la segunda parte se presentan los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de la MGI junto con la propuesta de seguimiento. Finalmente, en la última parte se presentan los resultados del análisis sobre el impacto de la aplicación de los algoritmos diagnóstico-terapéutico y de seguimiento de la MGI obtenido a partir del estudio observacional de cohortes retrospectivo con control histórico.

### 6.1. Resultados del estudio observacional retrospectivo

#### 6.1.1. Resultados epidemiológicos y clínicos

Se incluyeron 14 pacientes diagnosticadas anatomopatológicamente de MGI, todas ellas de género femenino con una edad media al diagnóstico de 39 años (25-60). En la Tabla 10 se detallan los resultados clínicos de las pacientes. Se quiere destacar alguno de los resultados como la presencia de etnia predominante latinoamericana en siete pacientes (7/14). Nueve pacientes (9/14) solo presentaron un brote de MGI mientras que cinco pacientes (5/14) presentaron recurrencias. En ocho pacientes (8/14) la lateralidad en la mama izquierda (MI) fue la más frecuente. En lo que refiere a la localización intramamaria, en la MI la región más frecuentemente afectada fue la Unión de Cuadrantes Internos. En cambio, en la mama derecha (MD) no se observó predominio por ninguna región mamaria concreta.

Etnia		N = 14
	Gitana	1
	Asiática	1
	Latina	7
	Caucásica	3
	Africana	1
	Árabe	1
N.º de Brotes		N = 14
	1	9
	2	3
	3	1
	4	1

		N = 14
Lateralidad	Bilateral	2
	Mama derecha	4
	Mama izquierda	8
Localización intramamaria		N = 14
Mama derecha	UCI	2
	CSE	1
	Periareolar	1
	UCE	2
	CSI	1
	UCS	1
Mama izquierda	UCI	6
	CSI	2
	CII	1
	CIE	1
	UCE	2
	Retroareolar	1

**UCI:** Unión de cuadrantes internos, **CSE:** Cuadrante superior externo, **CIE:** Cuadrante infero externo, **UCE:** Unión de cuadrantes externo, **CSI:** Cuadrante superior interno. **UCS:** Unión de cuadrantes superiores, **CII:** Cuadrante inferior interno

**Tabla 10.** Resultados clínicos (etnia, número de brotes y localización de la MGI)

Respecto a los factores de riesgo descritos en la Tabla 5, se observó su presencia en doce pacientes (12/14), siendo el más habitual la gestación reciente. Este hallazgo junto con el referente a la infección por *Corynebacterium kroppenstedtii* se describen en la Tabla 11.

		<b>N = 14</b>
<b>Presencia de factores de riesgo de MGI</b>	SI	12
	No	2
<b>Infección por <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i></b>	Si	2
	No	12

**Tabla 11.** Presencia de factores de riesgo de MGI y la presencia de infección por CK

### 6.1.2. Resultados radiológicos ecográficos

En cuanto a los hallazgos radiológicos ecográficos se observó presencia de signos sugestivos de MGI en trece pacientes (13/14) que se detallan en la Tabla 12.

<b>Signos radiológicos sugestivos</b>	<b>N = 14</b>
Ninguno	1
Colecciones	5
Engrosamiento cutáneo	2
Masa solitaria hipoecogénica	7
Fístula	1
Multifocalidad	2

**Tabla 12.** Signos radiológicos característicos de MGI identificados

El signo más frecuente fue la presencia de masa solitaria hipoecoica (7/14). Respecto a la clasificación BIRADS, la más frecuente fue la 3 (7/14) (Tabla 13), correspondiente con hallazgos probablemente benignos, pero con un 2% de riesgo de malignidad, por lo que en nuestro centro se decidió la realización de una biopsia mamaria en todos los casos.

<b>Resultados clasificación BIRADS</b>	<b>N = 14</b>
BIRADS 0	1
BIRADS 1	0
BIRADS 2	6
BIRADS 3	7
BIRADS 4	0
BIRADS 5	0
BIRADS 6	0

**Tabla 13.** Clasificación BIRADS

Del resto de variables analizadas en el estudio y descritas en la Tabla 4, no se pudo obtener información suficiente de utilidad que aportar en el proyecto.

### 6.1.3. Resultados anatomopatológicos y de diagnóstico

En todas las pacientes se confirmó el diagnóstico de MGI con una biopsia y el posterior estudio anatomopatológico (14/14).

Las pacientes acudieron a consultas de Reumatología con diagnóstico confirmado de MGI, pero se observó que en la mayoría no se disponía de un estudio reumatológico realizado previamente de forma correcta para descartar otras enfermedades autoinmunitarias o infecciosas (Sarcoidosis, Tbc...) (Tabla 14).

Estudio analítico reumatológico	N= 14		
	Positiva	Negativa	No consta
ANCA	0	3	11
ECA	0	4	10
Igs	0	4	10
IGRA	1	8	5

**Tabla 14.** Estudio analítico reumatológico

### 6.1.4. Resultados del tratamiento

El tratamiento más utilizado y que se aplicó en once pacientes (11/14) fue la Prednisona (PDN) con dosis inicial de 0,5mg/Kg/día. Las 3 pacientes restantes, no se trataron con PDN por diferentes motivos: dos de ellas no acudieron a la visita tras la biopsia con pérdida de su seguimiento y la otra paciente rechazó realizar tratamiento con PDN.

De las 11 pacientes tratadas con PDN, no se obtuvo respuesta en 6 de ellas. Por este motivo se inició tratamiento inmunosupresor con MTX (6/14) y el Anti-TNF se administró en dos pacientes (2/14) que no mejoraron pese a la administración de la PDN y el MTX.

Como tratamiento complementario a lo anteriormente descrito, se prescribió tratamiento antibiótico en ocho pacientes (8/14). En cuatro pacientes (4/14) se administró Amoxicilina-Ácido Clavulánico 875/125mg cada ocho horas, mientras que en otras cuatro pacientes (4/14) se administró Clindamicina 300mg cada seis horas debido a diferentes causas, entre ellas la alergia a las penicilinas.

En 6 pacientes (6/14) se realizó drenaje con punción, mientras que el tratamiento quirúrgico fue necesario solamente en una paciente (1/14). En este caso, se propuso la realización de una mastectomía, y se indicó debido a la falta de respuesta al tratamiento médico (Tabla 15).

		N = 14
<b>Prednisona</b>	Si	11
	No	3
<b>MTX</b>	Si	6
	No	8

<b>Anti-TNF</b>	Si	2
	No	12
<b>Antibioterapia</b>	No	6
	Amoxicilina-Ácido Clavulánico	4
	Clindamicina	4
<b>Requerimiento de drenaje</b>	Si	6
	No	8
<b>Tratamiento quirúrgico: Mastectomía</b>	Si	1
	No	13

**Tabla 15.** Resultados sobre el tipo de tratamiento aplicado en los diferentes casos analítico

## 6.2. Presentación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MGI

Este apartado se divide en tres partes: En la primera se presenta el algoritmo diagnóstico de MGI, en el segundo apartado se expone el algoritmo de tratamiento junto con el seguimiento que se desarrolla con mayor profundidad en el tercer apartado.

### 6.2.1. Algoritmo diagnóstico de la MGI

El algoritmo diagnóstico propuesto (Figura 7) tiene un punto de partida en el momento en que la paciente acude a urgencias o a consultas externas de la Unidad de Patología Mamaria (UPM) con un nódulo mamario único y doloroso como clínica más frecuente de debut.

La mastitis infecciosa es más frecuente que la MGI, por lo que de manera inicial se debe orientar como si se tratara de una infección. En caso de tumoración por abscesificación dolorosa y a tensión se indica realizar una punción evacuadora directa (si es superficial) o por control ecográfico (si es profunda) en el momento del diagnóstico para enviar muestra a microbiología y anatomía patológica. También puede estar indicado realizar la punción evacuadora si aparece/persiste a lo largo del seguimiento la abscesificación dolorosa como opción terapéutica para mejorar el dolor mamario. Un dato muy importante que se debe destacar es que la evacuación debe realizarse siempre por punción y nunca mediante incisiones, ya que en caso de que finalmente se trate de una MGI, el tratamiento basal será con corticoides y este tratamiento puede alterar la cicatrización. Se remitirá el material purulento al laboratorio para citologías y cultivo, iniciándose en un primer momento el tratamiento antibiótico.

Independientemente de si es o no necesaria la realización del drenaje, se iniciará igualmente antibioterapia dirigida a la mastitis infecciosa con Amoxicilina-Ácido Clavulánico a dosis de 875/125mg vía oral (vo) cada 8 horas durante 7 días. En caso de alergia a la penicilina, el tratamiento antibiótico empírico inicial será con Clindamicina 300mg/6h vo.

Si no hay remisión del cuadro tras cumplir con el tratamiento antibiótico es cuando se debe sospechar una MGI con lo que se planteará la presencia o ausencia de factores de riesgo sugestivos de MGI (Tabla 5 y Figura 7).

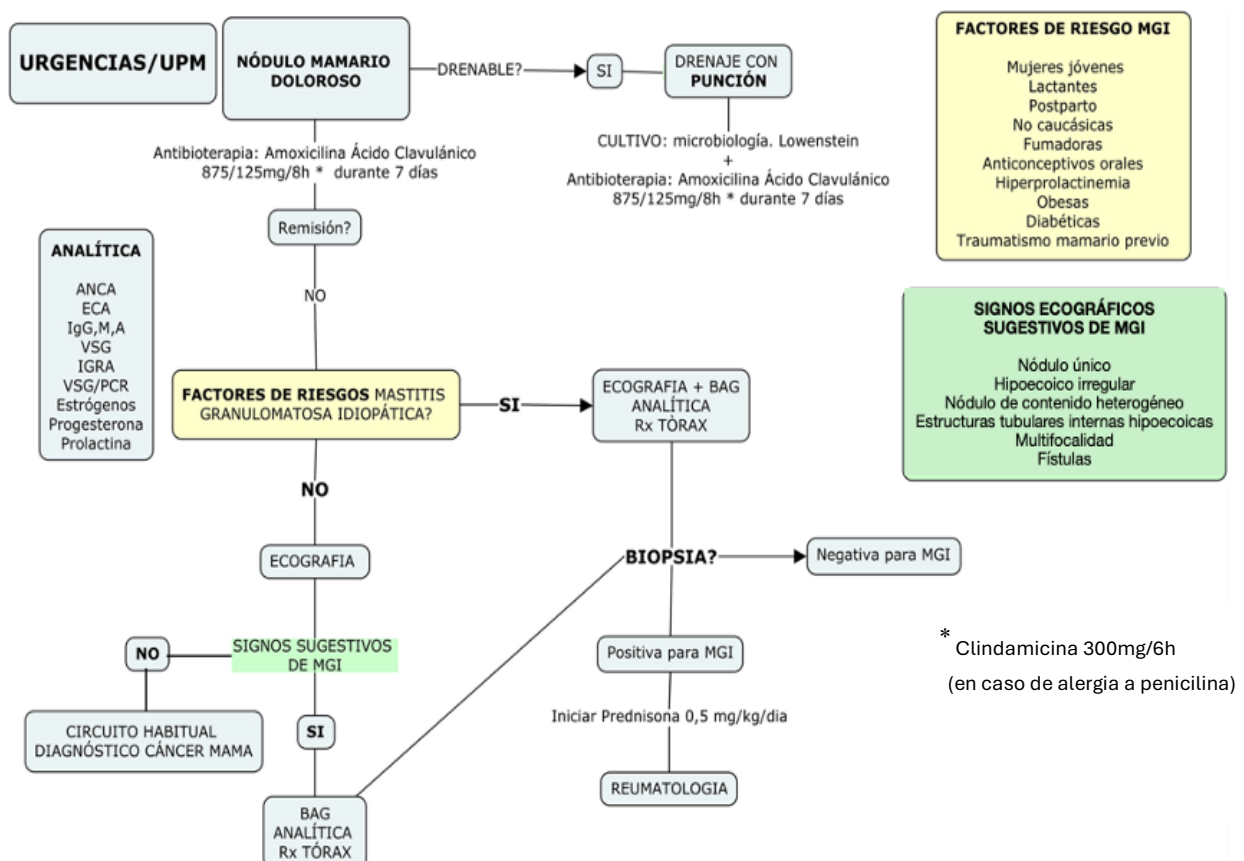
Solo con la presencia de uno de los factores de riesgo de MGI ya se considerará la necesidad de solicitar una ecografía mamaria con BAG, pruebas de laboratorio y Rx de tórax.

Las pruebas de laboratorio que se solicitarán se centrarán sobre todo en descartar enfermedades autoinmunitarias o autoinflamatorias incluyendo la determinación de ANCA, ECA, Ig (G, M, A), VSG y PCR. También se solicitará un patrón hormonal incluyendo estrógenos, progesterona y prolactina con el fin de descartar causa endocrinológica u hormonal. La radiografía de tórax se solicitará tras haber descartado gestación con el fin de descartar la presencia de adenopatías hiliares bilaterales o nódulos pulmonares cavitados como método de cribado para valorar la presencia de sarcoidosis o Tbc respectivamente mientras se espera el resultado serológico respectivo.

Tras la realización de la BAG, en caso de que la histología sea compatible con MGI y se hayan descartado otras enfermedades, se iniciará el tratamiento pertinente y a continuación se derivará a la paciente a consultas externas de Reumatología.

En el caso de que no hubiera factores de riesgo de MGI se solicitaría únicamente una ecografía mamaria para estudio de dicho nódulo y se seguirán los protocolos de cada Unidad de Patología Mamaria para descartar neoplasia mamaria.

En caso de que se observaran signos ecográficos sugestivos de MGI (Tabla 1 y Figura 7) se solicitaría la biopsia junto con las pruebas complementarias mencionadas anteriormente.



**Figura 7.** Algoritmo de diagnóstico de las pacientes con MGI. UPM: Unidad de Patología Mamaria. BAG: Biopsia con Aguja Gruesa



### 6.2.2. Algoritmo terapéutico y de seguimiento de la MGI

En el algoritmo terapéutico propuesto (Figura 8), se inicia el tratamiento con la administración de PDN 0.5mg/kg/24h durante un mes y, posteriormente, se realiza el primer control para valorar evolución de la enfermedad.

En caso de que la clínica esté controlada se mantiene el tratamiento entre 3 y 6 meses más hasta su remisión que se confirmará con una ecografía mamaria. En caso de remisión se iniciará la retirada de la PDN en pauta descendente. Esta pauta descendente variará en función de cada centro y cada especialista, pero en general se basa en mantener durante un mes la PDN a la dosis basal e ir descendiendo 10 mg cada 15 días hasta llegar a 10-5 mg/día que se irá disminuyendo la dosis de forma más espaciada.

En caso de recurrencias o rebrotes, se iniciará de nuevo tratamiento con PDN a la dosis del brote previo que controló bien la enfermedad y se deberá mantener durante el tiempo que sea necesario y retirar de nuevo siguiendo la pauta descendente descrita anteriormente.

Si pese al tratamiento con PDN durante más de 6 meses a dosis máximas o toleradas persiste la enfermedad activa, se añadirá a la PDN tratamiento inmunosupresor con Metotrexate (MTX) en escalada rápida hasta dosis máxima de 25mg/semanal, siempre con rescate de ácido fólico a dosis de 5 mg semanal tras la administración del MTX.

La escalada rápida mencionada anteriormente hace referencia a poder aumentar la dosis de MTX rápidamente hasta controlar la enfermedad sin tener que ir probando lentamente desde bajas dosis, pues de esta forma se tardaría más.

Previamente al inicio del MTX, se deberá realizar un estudio para descartar infecciones latentes y enfermedad hepática, así como revisar el estado de vacunación de la paciente. Dado el predominio de la etnia latina, habrá que descartar infecciones importadas antes de iniciar el tratamiento (*Strongyloides spp* y *Trypanosoma cruzi*). También hay que tener en cuenta que la mayoría de las pacientes con MGI se encuentran en edad gestacional y que el MTX es teratogénico, por lo que habrá que indagar especialmente sobre el deseo gestacional de la paciente. Se indicarán como métodos anticonceptivos las medidas físicas pues la administración de ACO podría empeorar la evolución de la MGI.

En caso de remisión se mantendrá la dosis de MTX un año en función de la evolución y posteriormente se deberá ir retirando progresivamente en 6-12 meses. Si existe contraindicación del MTX se podrán administrar otros inmunosupresores convencionales (ISc) tales como Azatioprina (AZA) y Micofenolato de Mofetilo (MMF), teniendo en cuenta las mismas medidas ya especificadas previamente.

En caso de recurrencia y tras haber administrado PDN e ISc se iniciará tratamiento biológico con antagonistas del TNF alfa. Se incluyen Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Infliximab (IFX), Golimumab (GOLI) o el Certolizumab (CTZ), en caso de que la paciente exprese deseo gestacional o esté gestando.

En cuanto al uso de los AntiTNF, se deberá tener en cuenta la importancia de administrarse en concomitancia con MTX con el fin de disminuir su capacidad inmunógena y asegurar su

efectividad. Se irá ajustando la dosis del anti TNF en función de la evolución de la enfermedad. Una vez controladas las manifestaciones clínicas se mantendrá aproximadamente un año hasta la remisión clínica y ecográfica. A partir de este momento se iniciará la retirada del antiTNF alargando el intervalo de administración y manteniendo la misma dosis y frecuencia de administración del MTX. Una vez retirado el antiTNF, y si la paciente sigue en remisión, se iniciará la retirada del MTX.

Se quiere destacar que no se podrá administrar MMF junto con los antiTNF. Será importante proceder a su retirada previo a la administración del antiTNF para impedir interacciones farmacológicas.

Se considerará realizar tratamiento antibiótico en las fases iniciales de forma empírica o de forma concomitante al tratamiento inmunosupresor en aquellas situaciones en las que se evidencie la presencia de una sobreinfección bacteriana.

El tratamiento antibiótico de elección empírico, previa obtención de muestra para cultivo bacteriano será Amoxicilina/Ácido Clavulánico 875/125mg vo cada 8 horas durante 7 días. En caso de alergia a la penicilina, el tratamiento antibiótico empírico inicial será con Clindamicina 300mg/6h vo. Una vez se obtenga el resultado del cultivo se ajustará el tratamiento antibiótico al microorganismo y antibiograma obtenido (Figura 8).

### **6.2.3. Propuesta estandarizada de seguimiento de la MGI**

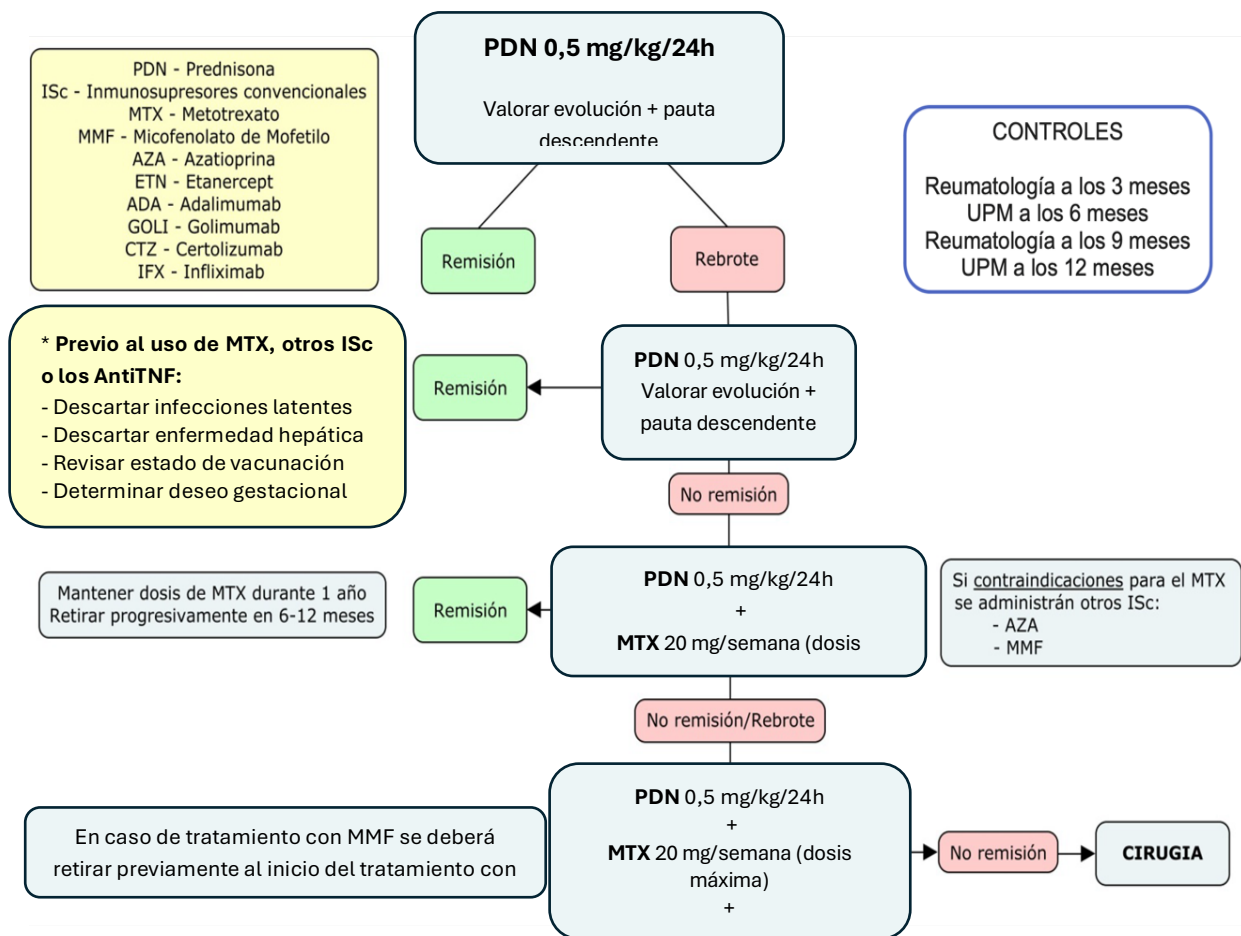
Los controles y el seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento médico se realizarán en consultas externas de Reumatología hasta conseguir la curación o la remisión del brote de MGI.

La frecuencia de visitas en las consultas de reumatología para valorar la evolución de la MGI dependerá de cada centro y de cada especialista. En nuestro centro los controles iniciales suelen realizarse mensualmente y posteriormente se pueden alargar a los 3 meses. Debido a que se regulan los intervalos de visitas en función de la evolución de cada paciente de forma individualizada, es difícil establecer un protocolo claro de tiempos de seguimiento.

En caso de no remitir el brote o presentar MGI compleja que no responde al tratamiento médico se valorará la derivación a consultas externas de la Unidad de Patología Mamaria, donde las pacientes serán atendidas tanto por Cirujanos Generales como por Ginecólogos especializados en patología mamaria para plantear una opción quirúrgica (Figura 8).

Tras confirmar clínica y ecográficamente la curación o remisión del brote de MGI se propone realizar controles clínicos en consultas externas cada 3 meses alternando entre consultas de Reumatología y consultas en la Unidad de Patología Mamaria.

Esta cadencia se continuará hasta que la enfermedad esté controlada y en remisión sin tratamiento durante un año. Posteriormente se realizarán controles anuales en la Unidad de Patología Mamaria donde, a partir de los 40 años se podrá considerar añadir una mamografía de control y a partir de los 50 años, se establecerá dicha prueba como rutinaria por formar parte del cribado del cáncer de mama.



**Figura 8.** Algoritmo terapéutico y de seguimiento de las pacientes con MGI  
UPM: Unidad de Patología Mamaria

### 6.3. Resultados del análisis sobre el impacto de la aplicación de los algoritmos en el manejo de la MGI

#### 6.3.1. Análisis descriptivo basal de los grupos

Se incluyeron 30 pacientes diagnosticadas anatomopatológicamente de MGI, divididas en dos cohortes según el año de diagnóstico, teniendo en cuenta que el algoritmo se empezó a aplicar el 1 de enero del año 2021.

En el Grupo 1 se incluyeron las 14 pacientes revisadas al inicio del proyecto correspondientes con la cohorte histórica de pacientes incluidas en la etapa pre-implantación del algoritmo diagnóstico terapéutico. Se incluyeron 16 pacientes en el Grupo 2 correspondiente con la cohorte de pacientes de la etapa post-implantación del algoritmo diagnóstico terapéutico.

En cuanto a los resultados obtenidos en el análisis descriptivo basal, se observó que todas las pacientes incluidas en el estudio eran de género femenino (30/30 (100%)). El resto de los resultados se describen detallados en la Tabla 16.

	<b>Grupo 1</b> N=14 (%)	<b>Grupo 2</b> N=16 (%)	<b>Valor p</b>
Edad (media $\pm$ DE)	39 $\pm$ 6,55	40 $\pm$ 11,98	1
Presencia de factores de riesgo de MGI	12 (87)	14 (87)	1
Signos ecográficos sugestivos	13 (93)	13 (81)	1
Resultado histopatológico positivo de MGI	14 (100)	16 (100)	1

**Tabla 16.** Resultados sobre la edad, presencia de factores de riesgo de MGI, signos ecográficos sugestivos de MGI y resultado histopatológico positivo para MGI

Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en las variables de los dos grupos ( $p > 0.05$ ). Estos hallazgos indican que los grupos son comparables y que presentan una adecuada homogeneidad.

### 6.3.2. Resultados del análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Los resultados referentes al impacto en el diagnóstico se describen en la tabla 17.

	<b>Grupo 1</b> N= 14 (%)			<b>Grupo 2</b> N= 16 (%)			<b>Valor p</b>
<b>Realización de RX de tórax</b>	5 (36)			11 (69)			0,066
<b>Número de días hasta realizar BAG diagnóstica (media <math>\pm</math> DE)</b>	108 $\pm$ 36,57			51 $\pm$ 27,82			<0,001
<b>Estudio reumatológico</b>	Positiva (%)	Negativa (%)	No consta (%)	Positiva (%)	Negativa (%)	No consta (%)	
ANCA	0 (0)	3 (21)	11 (78)	0 (0)	9 (56)	7 (44)	0,264
ECA	0 (0)	4 (28)	10 (71)	1 (6)	6 (37)	9 (56)	0,450
Igs	0 (0)	4 (28)	10 (71)	0 (0)	8 (50)	8 (50)	0,450
IGRA	1 (7)	8 (57)	5 (35)	1 (6)	6 (37)	9 (56)	0,715

**Tabla 17.** Impacto referente al diagnóstico

Tal y como se detalla en la Tabla 17, se aprecia una aproximación al umbral y tendencia a la significación en la variable referente a la realización de RX de tórax ( $p = 0,066$ ), lo cual podría ser un aspecto relevante, ya que podría traducirse como marcador de impacto en la aplicación del protocolo y su cumplimiento tras su implantación. Este hallazgo podría indicar que al aumentar el número de muestra probablemente se podría llegar a obtener un resultado significativo.

En esta misma tabla también se observa una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en cuanto al número de días hasta la realización de la BAG y el consecuente diagnóstico precoz de la MGI.

También se aprecia la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la variable referente al estudio reumatológico.

En las tablas 18, 19 y 20 se detallan las variables referentes al impacto en el tratamiento y seguimiento tras la aplicación del algoritmo.

	<b>Grupo 1</b> N= 14	<b>Grupo 2</b> N= 16	<b>Valor p</b>
Número de días hasta iniciar primer tratamiento sin diagnóstico de MGI (media $\pm$ DE)	16 $\pm$ 57,15	5 $\pm$ 13,56	0,967
Número de días hasta iniciar tratamiento con corticoides dirigido a la MGI (media $\pm$ DE)	125 $\pm$ 43	54 $\pm$ 43,15	0,013
Número de días hasta resolución del brote de MGI (media $\pm$ DE)	243 $\pm$ 117,05	177 $\pm$ 237,11	0,067

**Tabla 18.** Impacto referente al tratamiento

Tal y como se observa en la Tabla 18, se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la variable correspondiente con el número de días hasta iniciar el tratamiento dirigido con corticoides. Del resto de variables incluidas, no se observan diferencias significativas.

		<b>Grupo 1</b> N = 14 (%)	<b>Grupo 2</b> N= 16 (%)	<b>Valor p</b>
<b>Prednisona</b>	Si	11 (78)	14 (87)	1
	No	3 (21)	2 (12)	
<b>MTX</b>	Si	6 (42)	5 (31)	1
	No	8 (57)	11 (68)	
<b>Anti-TNF</b>	Si	2 (14)	0 (0)	0,517
	No	12 (86)	16 (100%)	
<b>Antibioterapia</b>	No	6 (42)	7 (43)	0,796
	Amoxicilina-Ácido Clavulánico	4 (28)	3 (19)	
	Clindamicina	4 (28)	6 (37)	
<b>Requerimiento de drenaje</b>	Si	6 (42)	7 (43)	1
	No	8 (57)	9 (56)	
<b>Tratamiento quirúrgico: Mastectomía</b>	Si	1 (7)	0 (0)	1
	No	13 (93)	16 (100%)	

**Tabla 19.** Resultados sobre el tipo de tratamiento aplicado en los dos grupos

	<b>Grupo 1</b> N= 14	<b>Grupo 2</b> N= 16	<b>Valor p</b>
Número de días hasta recidiva del brote de MGI (media $\pm$ DE)	129 $\pm$ 160,90	207 $\pm$ 487,92	1,000

**Tabla 20.** Impacto referente al seguimiento

Con respecto a los resultados de las Tablas 19 y 20, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, si bien se aprecia una aproximación al umbral y tendencia a la significación en la variable referente al número de días hasta la resolución del brote.

En conjunto, los resultados anteriormente descritos, muestran que con la aplicación del protocolo diagnóstico-terapéutico de manejo de la MGI se consigue una mejoría significativa en cuanto a la disminución de los días hasta al diagnóstico.

También se demuestra una disminución en el número de días hasta iniciar el tratamiento dirigido con corticoides lo que traduce un inicio más precoz del tratamiento de la MGI.

Además, se aprecia cierta tendencia a la significación en la disminución del número de días hasta la resolución del brote, hallazgo que viene muy ligado a los dos resultados anteriormente mencionados.

	<b>Grupo 1</b> N= 14 (%)	<b>Grupo 2</b> N= 16 (%)	<b>Valor p</b>
UPM (Cirugía General y de la Aparato Digestivo o Ginecología y Obstetricia)	1 (7)	12 (75)	<0,001
Reumatología	10 (71)	2 (12)	

**Tabla 21.** Impacto referente al especialista que inicia el tratamiento dirigido a la MGI

Finalmente, tal y como se detalla en la Tabla 21, se observan diferencias estadísticamente significativas en relación con el especialista que inicia el tratamiento dirigido a la MGI ( $p < 0.05$ ), siendo claramente más frecuente su inicio por parte de los especialistas de la UPM en las pacientes incluidas en el Grupo 2.



## **7.DISCUSIÓN**





## 7.DISCUSIÓN

Tal y como se ha descrito anteriormente, este trabajo de tesis doctoral consta de tres partes. En primer lugar, se realiza una revisión de 14 casos de pacientes diagnosticadas anatomopatológicamente de MGI.

A raíz de los hallazgos de la revisión de pacientes con MGI se identifican una serie de carencias en cuanto al diagnóstico y tratamiento de estas pacientes que parten de una ausencia de conocimiento de la propia enfermedad. Estas carencias afectan a la calidad de vida de las pacientes con MGI ya que en algún caso se ha tardado hasta 20 años en poder llegar al diagnóstico de la enfermedad por su desconocimiento y mala orientación. A partir de estas importantes carencias, se procede a la confección de la segunda parte de esta tesis doctoral en la que se procede a confeccionar, en consenso multidisciplinar, algoritmos de manejo que permitan estandarizar el diagnóstico de esta patología y administrar un tratamiento precoz para evitar su progresión y mala evolución.

En la tercera parte de la tesis doctoral se realiza un análisis del impacto de la aplicación de los algoritmos confeccionados a partir de un estudio de cohortes retrospectivo con control histórico en pacientes diagnosticadas de MGI. En este estudio se obtienen resultados de gran importancia por su implicación en la mejora del abordaje de estas pacientes, como una disminución significativa en el número de días hasta el diagnóstico o hasta iniciar el tratamiento dirigido a la MGI. También se obtienen algunos resultados con tendencia a la significación, como la disminución de los días hasta la resolución del brote, que viene derivado de los resultados significativos anteriores, y que muy probablemente presentaría unos resultados significativos si la muestra del estudio fuera mayor.

Seguidamente, de acuerdo con los objetivos de la tesis, se discutirá por apartados los resultados obtenidos y su implicación en el contexto actual de la enfermedad.

### 7.1. Epidemiología, presentación clínica y factores de riesgo de la MGI

La MGI es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial<sup>1,2,35</sup>. En el trabajo de Guío Ávila et al<sup>2</sup> se describe una mayor incidencia de casos de MGI en pacientes de género femenino con una edad media de 39 años en el momento del diagnóstico y de etnia principalmente latinoamericana. Estos resultados coinciden con los hallazgos de nuestra revisión de casos de la primera parte de la tesis doctoral y con los resultados de la tercera parte donde se incluyen las demás pacientes para realizar el estudio comparativo. Sin embargo, en otras revisiones como la de Deliveri et al<sup>3</sup> se describe una edad media de presentación de entre los 32 y 35 años, es decir, discretamente inferior a la de los hallazgos de nuestro trabajo.

A pesar de las diferencias en los rangos de edad más frecuente de aparición de la MGI y algunos casos particulares determinados, en todos los trabajos revisados se coincide en que la MGI suele afectar a pacientes mujeres en edad fértil.

En cuanto a la prevalencia a nivel mundial, en la mayoría de las revisiones científicas<sup>2,35</sup> y en nuestro trabajo, se concluye en que existe mayor prevalencia de la MGI en pacientes de etnia latinoamericana<sup>77</sup>. Sin embargo, existen trabajos como el de Kadivar et al<sup>36</sup>, donde se describe

una mayor prevalencia de pacientes con MGI en Irán, con 112 casos notificados en un periodo de 5 años en tres hospitales Iraníes.

Nueve de las pacientes de la revisión de casos de la primera parte de nuestro trabajo, solo presentan un único brote de MGI, a pesar del variado rango de recurrencias descrito en algunos estudios como el de Yuan et al<sup>1</sup> y el de Binesh et al<sup>37</sup>, donde se mencionan recurrencias que van del 12% hasta el 61% respectivamente.

La forma de presentación clínica más frecuente descrita en nuestro trabajo fue en forma de masa solitaria única, dolorosa, periférica y unilateral con predominio de localización en UCI de la mama izquierda tal y como se describe también en las revisiones de la literatura actual<sup>1,30,77, 78</sup> donde, además, se añade la presencia de eritema y edematización de la piel adyacente a la lesión descrita.

Los factores de riesgo de presentar MGI que se describen en nuestro trabajo y en la literatura revisada<sup>1,2,11,47</sup> son aquellos referentes a la presencia de obesidad, hiperprolactinemia, traumatismo mamario previo, diabetes mellitus, tomar anticonceptivos orales, estar en periodo postparto, ser de etnia no caucásica, el tabaquismo, ser mujer joven y la lactancia. En especial, se quieren destacar los dos últimos, mencionados por su importancia y el peso que representan como factor de riesgo de MGI tal y como se describe en los estudios de Shun-Bo Li et al<sup>80</sup>, Kornfeld et al<sup>81</sup>, y Awomolo et al<sup>82</sup> en los que coinciden en que la lactancia representa uno de los principales factores de riesgo.

Aunque en nuestro estudio representa un hallazgo poco frecuente, destaca la presencia de dos casos en los que aparece en concomitancia al brote de MGI la presencia de *Corynebacterium kroppenstedtii*, también descrito en múltiples trabajos como posible agente etiológico desencadenante de MGI<sup>1,2,6,11, 33</sup> y factor de riesgo de recurrencia a largo plazo<sup>38</sup>.

Por tanto, en general, nuestra cohorte de pacientes, que es la referencia para el posterior desarrollo del algoritmo, parece seguir los criterios definidos en la literatura sobre MGI. Por ello si bien se trata de una cohorte de reducido tamaño debido a la baja prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, consideramos que resulta suficientemente representativa.

### 7.2. Diagnóstico de la MGI

Tal y como se menciona en el apartado 1.7, el diagnóstico de la MGI presenta desafíos<sup>35</sup> diagnósticos debido a sus similitudes clínicas y radiológicas con la neoplasia de mama, enfermedades infecciosas, granulomatosas y autoinmunitarias<sup>39,40,45</sup>.

#### 7.2.1. Diagnóstico radiológico

En nuestro trabajo, igual que lo que se describe en la mayoría de las revisiones científicas<sup>1,39,40</sup>, la primera prueba indicada ante la sospecha de MGI es la ecografía mamaria ya que permite identificar algunos signos ecográficos típicos. En el trabajo de Yin et al<sup>11</sup> se describe que estos signos ecográficos típicos de MGI son la presencia de un nódulo único irregular de contenido heterogéneo, estructuras tubulares internas hipoecoicas, la presencia de fístulas y/o abscesos, así como la multifocalidad de las lesiones. Sin embargo, estos signos ecográficos no son patognomónicos de MGI y precisan la realización de biopsia para poder llegar al diagnóstico definitivo de MGI mediante el análisis anatomopatológico<sup>1,10</sup>.

El gran reto diagnóstico radiológico de la MGI es poder diferenciarla del cáncer de mama<sup>30</sup> y en especial del carcinoma inflamatorio<sup>39</sup>. En la revisión de Sripathi et al<sup>39</sup>, se analizan algunos hallazgos ecográficos para diferenciar la MGI del carcinoma inflamatorio y de la mastitis tuberculosa. En primer lugar, se describen como signos sugestivos de benignidad que permitirán diferenciarla del carcinoma inflamatorio, la presencia de una masa mamaria mal definida con el eje largo de la lesión paralelo a la pared torácica y la presencia de absceso multifocales<sup>39</sup>. En cuanto a los signos ecográficos descritos que podrían permitir diferenciar la MGI de la mastitis tuberculosa son menos claros ya que ambas patologías se presentan con el mismo aspecto ecográfico, sin embargo, se describe que en la mastitis tuberculosa existe mayor prevalencia de presencia de adenopatías axilares<sup>30,39</sup>.

En nuestra revisión de casos los hallazgos radiológicos ecográficos se clasifican según la clasificación BIRADS y, en la mayoría de casos, los hallazgos se orientan a patología mamaria probablemente benigna, siendo la clasificación BIRADS 3 la más frecuente. Dados los antecedentes bibliográficos sobre la gran similitud de las lesiones de la MGI con la patología maligna<sup>30,31,34,39</sup> y la dificultad de diferenciación con determinadas patologías mamarias infecciosas<sup>34,39</sup> y autoinmunitarias, se opta por realizar biopsia de la lesión igualmente y así poder confirmar el diagnóstico de MGI.

Referente al uso de la RM en la MGI, tanto en nuestro estudio como en los revisados en la literatura<sup>12,24,34,40</sup> se reserva como modalidad diagnóstica complementaria a la ecografía para determinar la extensión de la enfermedad, completar el diagnóstico diferencial en caso de hallazgos no concluyentes de la ecografía y para realizar los controles y el seguimiento de la respuesta al tratamiento o evaluación de la posible enfermedad residual tras el tratamiento<sup>12,40,41</sup>. Además, tal y como se describe en el trabajo de Durur-Subasi et al<sup>12</sup> y en el de Oztekin et al<sup>13</sup>, la RM es muy útil para realizar el diagnóstico diferencial de la MGI con el cáncer de mama.

Sin embargo, cabe destacar que los hallazgos de la RM no suelen ser determinantes para cambiar o iniciar el tratamiento de la MGI. Por lo tanto, la realización de la RM no debe condicionar un retraso en el diagnóstico o el inicio del tratamiento de la enfermedad<sup>24</sup>.

En cuanto a la prueba de elección para realizar el seguimiento y la respuesta al tratamiento de las pacientes con MGI, en la bibliografía revisada se identifica cierta controversia, ya que en algunos estudios se plantea el uso de la ecografía<sup>55</sup> y en otros se opta para realizarlo con la RM. En las guías publicadas de Yuan et al<sup>1</sup>, se propone la ecografía como prueba para valorar la remisión del brote de MGI y monitorizar su evolución, dejando la RM como la prueba indicada para realizar el diagnóstico diferencial de la MGI con el cáncer de mama y para determinar y delimitar de forma más exacta la extensión y afectación mamaria de la MGI, sobre todo en los casos de enfermedad más agresiva. En cambio, en los estudios de Durur-Sabasi et al<sup>12</sup>, Oztekin et al<sup>13</sup> y de Rahmani et al<sup>40</sup>, se inclinan por utilizar la RM para realizar el seguimiento de estas pacientes. Sin embargo, remarcan que el uso de esta prueba radiológica no debe ser crucial para tomar decisiones clínicas<sup>24</sup> y que el uso de la ecografía también puede ser adecuado en el seguimiento de las pacientes con MGI.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, en nuestro trabajo se decide realizar la ecografía como prueba inicial ante la sospecha de MGI y, en cuanto se identifican los signos ecográficos sugestivos de MGI, se procede a realizar la BAG para poder confirmar el diagnóstico.

En cuanto al seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento, en nuestro trabajo se opta por realizar el control radiológico con ecografía, ya que se considera una prueba más accesible que permite protocolizar y citar de forma más frecuente y estricta las pacientes con MGI para poder realizar su seguimiento de forma más adecuada. Además, en caso de objetivar lesiones sugestivas de recurrencia o sospechosas permite realizar una BAG en el mismo momento para confirmar el diagnóstico de recurrencia.

Finalmente, referente al uso de la mamografía, tal y como se aprecia en nuestro trabajo, no se menciona su utilidad, ni en la revisión de las pacientes, ni en la confección de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento, ni en el análisis comparativo de la última parte. Esto es debido a que, tal y como se describe en el estudio de Durur-Subasi et al<sup>12</sup>, se trata de una prueba radiológica que no detecta las lesiones de MGI hasta en el 24% de los casos. Por lo tanto su uso implicaría un retraso en el diagnóstico de las pacientes y, en consecuencia, un inicio tardío del tratamiento.

### 7.2.2. Pruebas de laboratorio y diagnóstico microbiológico

Tal y como se menciona a lo largo de todo el trabajo de tesis doctoral y en los diferentes trabajos revisados de la literatura como el de Wolfrum et al<sup>10</sup>, el diagnóstico de la MGI es inicialmente de exclusión y, posteriormente, con confirmación histopatológica.

Por ello, se requiere un adecuado diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neoplásicas e incluso con alteraciones endocrino-metabólicas y hormonales.

En los estudios revisados<sup>3,10,11</sup>, se menciona la necesidad de determinar parámetros bioquímicos y hormonales como la prolactina sérica, los niveles de estrógenos y progesterona, la PCR y la VSG. También se menciona la necesidad de determinar enzimas como ECA y parámetros autoinmunitarios como los anticuerpos ANA, ANCA, Igs y el FR para diferenciar de determinadas enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, se remarca que su determinación, es necesaria y útil para diagnosticar o excluir las otras enfermedades, pero no para diagnosticar MGI, ya que actualmente aún no existe ningún marcador serológico específico de MGI. Este aspecto se menciona en el estudio de H.Koksal et al<sup>42</sup> donde se compararon los niveles de FR, ANA, ANCA, anticuerpos anti-ADN bicatenario (anti-ADN-ds) en pacientes con diagnóstico confirmado de MGI y mujeres sanas concluyendo, finalmente, que los niveles de estos anticuerpos eran parecidos en ambos grupos de pacientes y que no tenían utilidad diagnóstica en la MGI, sirviendo para excluir otras enfermedades autoinmunitarias. Dentro de los marcadores inflamatorios que se encuentran elevados en las pacientes con MGI son la IL-22 e IL -23, tal y como se describe en el estudio de M.Saydam et al<sup>43</sup>, donde investigan la asociación de estas citoquinas con la MGI. Sin embargo, son marcadores inflamatorios inespecíficos que también se elevan en otras enfermedades autoinmunitarias y no permiten confirmar el diagnóstico de la MGI.

Pese a la necesidad de determinar los parámetros analíticos mencionados anteriormente para excluir otras enfermedades autoinmunitarias, endocrino-metabólicas, hormonales... en nuestra revisión de casos, se detecta la ausencia de determinación de los parámetros descritos. Esto implica una demora muy importante en el diagnóstico de la MGI, ya que no permite descartar las enfermedades incluidas en su diagnóstico diferencial. Es por este motivo, que se especifica la necesidad de su determinación en el algoritmo diagnóstico propuesto en nuestro trabajo.

En cuanto a la importancia del diagnóstico diferencial con la Tbc, en el estudio de Dilaveri et al<sup>3</sup> se menciona la realización de PPD para descartar la presencia de Tbc. Sin embargo, tal y como se describe en el trabajo de Yuan et al<sup>1</sup>, esta prueba en pacientes con MGI, presenta elevada probabilidad de generar una respuesta clínica anérgica y la presencia de falsos negativos. Es por esto que en nuestra revisión y posteriormente en el algoritmo diagnóstico confeccionado, se usa la determinación del IGRA para descartar la presencia de Tbc, igual que lo que se propone en el trabajo de Yuan et al<sup>1</sup>. Además, en caso de dudas o alta sospecha, pese a la presencia de IGRA negativo o PPD negativa se puede plantear el uso de técnicas genómicas para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, tal y como se describe en el trabajo de Yin et al<sup>11</sup>.

### 7.2.3. Diagnóstico anatomopatológico

Como se ha mencionado en anteriores apartados, el diagnóstico de la MGI es principalmente de exclusión y precisa de una BAG para confirmarlo con resultado histopatológico.

En el trabajo de Wolfrum et al<sup>10</sup> y Jahanbin et al<sup>44</sup>, el principal reto diagnóstico de la MGI a nivel histopatológico será diferenciarlo de otras enfermedades granulomatosas. Existen determinadas características que permitirán llegar a su diferenciación. La ausencia de necrosis y caseificación de los granulomas permitirá descartar la presencia de Tbc e Histoplasmosis, mientras que la ausencia de cuerpos esteroideos en el centro del granuloma permitirá descartar la presencia de sarcoidosis. En nuestro trabajo se considera diagnóstica la biopsia en la que los granulomas no son caseificantes y presentan un patrón lobulocéntrico, sin un agente etiológico identificable con las técnicas inmunohistoquímicas, igual que en los trabajos revisados de la literatura<sup>1,14</sup>. Especialmente, en el estudio de Jahanbin et al<sup>44</sup>, se añade la presencia de microabscesos y agregados de histiocitos epitelioides con o sin células gigantes multinucleadas, hallazgos histopatológicos que también se tienen en cuenta en nuestro estudio para realizar el diagnóstico de MGI, además del resto de hallazgos descritos anteriormente.

Ante la sospecha de enfermedades autoinmunitarias granulomatosas, como la Granulomatosis con Poliangitis, la histología será muy parecida a la MGI, por lo que se precisará del apoyo de las pruebas de laboratorio de determinación de ANCA para acabar de confirmar o descartar la MGI tal y como se describe en el estudio de Wolfrum et al<sup>10</sup> y en nuestro trabajo.

En cuanto a la forma de obtención de la biopsia, en nuestro trabajo se describe y aconseja el uso de la biopsia con aguja gruesa (BAG). Este método también es el que se aconseja en los trabajos revisados de la literatura<sup>1,3,10</sup>, donde se describe una sensibilidad de la BAG de hasta un 96% en relación con una sensibilidad del 21% descrito en la punción con aguja fina.

## 7.3. Tratamiento de la MGI

### 7.3.1. Manejo expectante

En algunos estudios como Yin et al<sup>11</sup> o de Wolfrum et al<sup>10</sup> se describe la posibilidad de realizar un manejo expectante de la MGI en aquellas pacientes con presencia de sintomatología leve en forma de masa mamaria única y pequeña sin síntomas sistémicos. Este tipo de abordaje no se incluyó como medida de tratamiento en nuestra serie revisada ni tampoco como opción de tratamiento en el algoritmo confeccionado porque, tal y como aparece descrito en otros artículos

revisados<sup>1,13</sup>, la aplicación de tratamiento farmacológico de forma precoz disminuye las complicaciones de la MGI y mejora el pronóstico.

Además, se ha descrito una tasa de remisión de solo el 50% en las pacientes en las que se realiza un manejo expectante<sup>1</sup>. Por ello, se considera una medida poco efectiva y se decidió no aplicarla ni incluirla en el algoritmo de nuestro trabajo.

### 7.3.2. Tratamiento médico

#### 7.3.2.1. Tratamiento corticoesteroideo

Referente al tratamiento, en nuestro proyecto se basó en el uso de PDN vía oral como terapia inicial a dosis de 0.5mg/kg/24h. La duración y la dosis del tratamiento se adapta a la evolución y la progresión de la enfermedad, aunque en general la tendencia es a mantener la mínima dosis eficaz y realizar el tratamiento durante un mínimo de entre 3 y 6 meses para prevenir recurrencias precoces y poder realizar una retirada progresiva adecuada cuando sea el momento<sup>45</sup>. Este tipo de abordaje realizado en nuestro trabajo y posteriormente aportado en el algoritmo de tratamiento confeccionado, coincide con lo que se recomienda en los diferentes estudios revisados que se comentan a continuación<sup>1,10,51</sup>.

Existe discusión en la literatura actual acerca de la dosis de PDN a administrar de forma inicial<sup>45,75</sup>. En el estudio de Dilaveri et al<sup>3</sup>, igual que en nuestra revisión y algoritmo, se describe como objetivo administrar la mínima dosis eficaz de PDN que consiga controlar la MGI. Esta teoría tiene como finalidad minimizar la dosis de corticoides y, en consecuencia, los efectos secundarios sin dejar de lado el buen control de la MGI. Estos efectos secundarios son diversos y varían desde cambios de humor, elevación de la tensión arterial, intolerancia a la glucosa, úlcera péptica, aparición de miopatías, osteoporosis, provocar la aparición del Síndrome de Cushing hasta provocar el desarrollo de infecciones oportunistas<sup>1,45</sup>. Por ello, será necesario que, previo al inicio del tratamiento con corticoides, se traten adecuadamente infecciones subyacentes que puedan presentar las pacientes<sup>1</sup>.

En el estudio de Dilaveri et al<sup>3</sup> se describe un uso cauteloso de los corticoides utilizando la mínima dosis posible mantenida en un periodo de 3 a 6 meses en lugar de mantenerla durante cortos periodos de tiempo, para poder retirar los corticoides de manera progresiva cuando sea necesario, evitar el efecto rebote y las recurrencias precoces que se describen al realizar ciclos cortos de tratamiento. Este tipo de tratamiento mantenido durante largos periodos de tiempo (3-6 meses) también se defiende en el estudio de Zhou et al<sup>46</sup>, donde se menciona un riesgo elevado de recurrencia y rebote de la enfermedad ante los periodos cortos de tratamiento (4 semanas) y ante la retirada prematura de los corticoides.

Con todo lo mencionado, se justifica en nuestro trabajo optar por administrar la mínima dosis eficaz de corticoides durante largos periodos de tiempo en lugar de dosis más altas en ciclos más cortos de tratamiento.

Además, tal y como se plantea en nuestro trabajo y en el trabajo de Si Ong et al<sup>47</sup>, la mínima dosificación de corticoides junto con el largo periodo de administración planteado debe llevar implícito la realización de un seguimiento activo para valorar, en caso de que sea necesario, aumentar la dosis ante la falta de respuesta o iniciar la retirada progresiva.

En controversia a lo mencionado anteriormente, en otros estudios como el de Maione et al<sup>14</sup>, se opta por el inicio con dosis altas y, posteriormente, ir disminuyendo hasta llegar a la dosis mínima eficaz que permita controlar la MGI y mantenerla hasta la remisión e inicio de la pauta descendente previa retirada. En nuestro estudio no se optó por este tipo de dosificación ya que se considera que con dosis menores iniciales se consigue igualmente un buen control de la enfermedad, provocando menos efectos adversos y facilitando posteriormente la retirada, tal y como se describe en los estudios mencionados anteriormente<sup>3,45,46</sup>.

La vía de administración de los corticoides es también motivo de discusión. En la actualidad la vía de administración más aceptada es la vía oral y es la que se utiliza para administrar la PDN en nuestra revisión de casos y la opción de administración propuesta en el algoritmo de tratamiento. Sin embargo, cabe destacar que, en los estudios de Yuan et al<sup>1</sup>, Dilaveri et al<sup>3</sup> y Cetin et al<sup>17</sup> se están empezando a mencionar las ventajas de la administración de corticoides intralesionales. En los trabajos realizados han demostrado ser eficaces y presentar menos efectos adversos que los corticoides sistémicos orales. Además, parecen ser una opción de tratamiento útil para aquellos pacientes que no pueden recibir tratamiento con corticoides sistémicos orales.

Sin embargo, se trata de momento de estudios con poca muestra y pendientes de comprobar su eficacia a largo plazo con estudios de mayor evidencia científica para poder realizar una buena comparación respecto la vía oral. Además, se debe tener en cuenta que la administración intralesional tiene el riesgo de dañar la piel de la mama, que, de normal, es una piel muy sensible. En especial, la piel de las mamas con MGI se encuentra más friable, eritematosa e inflamada consecuencia de la propia enfermedad. Se debe tener en cuenta que, hasta el momento, el tratamiento intralesional suele complementarse con el tratamiento con corticoides orales, los cuales implican como efecto adverso un déficit de cicatrización que implicará un mayor deterioro de la mama. Ante todo lo mencionado en este apartado, se decide no incluir el tratamiento con corticoides intralesionales en nuestro estudio ni en el algoritmo de tratamiento propuesto. Aún así, se trata de una opción interesante para plantear a largo plazo cuando aumente su evidencia científica.

### 7.3.2.2. Tratamiento no esteroideo

En nuestro estudio, algunas de las pacientes tratadas con PDN no presentaron respuesta clínica. En estos casos, ante la falta de respuesta a la PDN o en caso de recurrencias pese al tratamiento con corticoides, en nuestro trabajo se administra a las pacientes MTX, igual que en el estudio de Maione et al<sup>14</sup>, donde se describen unos resultados muy satisfactorios con este tipo de manejo.

En la literatura revisada<sup>1,18,19,47</sup>, el uso del MTX como tratamiento de la MGI se describe como fármaco indicado en caso de pacientes con enfermedad refractaria que no responden al tratamiento con corticoides o que presentan recurrencias frecuentes tras el tratamiento, incluyendo también el tratamiento quirúrgico. También se indica su administración como fármaco ahorrador de corticoides, al usarse combinado con esteroides para reducir la dosis de estos y disminuir la duración del tratamiento. En combinación se ha demostrado que presentan efecto sinérgico en cuanto a la eficacia en el tratamiento de la MGI<sup>3</sup>. Otra de las indicaciones será para prevenir recurrencias en el momento de la retirada de los corticoides.



Las indicaciones mencionadas anteriormente son las que se aplican en nuestro trabajo y, en consecuencia, en el algoritmo diagnóstico confeccionado, siguiendo la tendencia científica general y lo descrito en el estudio de Kehribar et al<sup>48</sup>. En este estudio se menciona que, tras recurrencia y ausencia de respuesta de los corticoesteroides en monoterapia, la combinación de esteroides con MTX da lugar a la remisión del 87,9% de los pacientes, sin recaídas durante un período de seguimiento de 24 meses.

Si embargo, existen estudios como el de Postolova et al<sup>19</sup> en el que se propone al MTX como tratamiento de entrada en monoterapia con MTX sin el uso previo de corticoides. En los datos analizados de su trabajo se describen altas tasas de mejoría y remisión de la enfermedad, de hasta un 75% a los 15 meses de tratamiento, al administrar inicialmente MTX en monoterapia sin observar beneficios de la administración del MTX como alternativa ante la refractariedad del tratamiento con corticoesteroides.

Aun así, en nuestro estudio se propone el uso de MTX como tratamiento alternativo ante la refractariedad de los corticoides o ante la presencia de intolerancia a sus efectos adversos, ya que se considera que se trata de un fármaco con elevada cantidad de efectos adversos y que precisa de probar alternativas menos agresivas previa a su administración.

Como alternativa al MTX se plantea el uso de AZA<sup>1,19,81</sup>. Su administración se propone en pacientes refractarios al tratamiento con corticoides que presentan contraindicaciones para el tratamiento con MTX, como en el caso de las pacientes embarazadas. En el estudio de Konan et al<sup>16</sup> se describió una remisión completa del 71% de las pacientes con MGI tras la administración de AZA en combinación con corticoides, permitiendo además disminuir la dosis de los mismos.

Otra opción planteada como tratamiento de la MGI es el Micofenolato de Mofetilo (MMF). Se trata de un fármaco muy prometedor en el ámbito de tratamiento de la MGI, tal y como se describe en los trabajos de Xia et al<sup>21</sup> y de Durán et al<sup>22</sup>, donde se concluye que su uso es eficaz tanto para prevenir recurrencias como para conseguir remisiones completas. Estos estudios describen el MMF como un posible pilar del tratamiento, pues mencionan una mayor incidencia de recurrencias clínicas si se retrasa su uso en caso de rebrote. Sin embargo, este hallazgo está pendiente de revisar en estudios de mayor envergadura para poder plantear aplicarlo en futuras modificaciones del algoritmo de nuestro trabajo, ya que en el momento actual no hay evidencia suficiente para plantear su uso como tratamiento de primera línea.

En la revisión realizada en nuestro proyecto no se presentó la ocasión de administrar AZA o MMF como alternativa al MTX, pues las pacientes no presentaron contraindicaciones para su uso. Por este motivo, al llegar a la dosis máxima de MTX y ante la ausencia de respuesta se optó directamente para administrar el anti-TNF. Sin embargo, en nuestra revisión y en el algoritmo de tratamiento están incluidas como opciones de tratamiento tanto AZA como el MMF en caso de contraindicaciones para el MTX.

Los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- $\alpha$ , se consideran el nuevo grupo de fármacos que se están utilizando como última línea de tratamiento médico en la MGI. En nuestro estudio se reservan para aquellos casos refractarios a las líneas de tratamiento farmacológico previamente descritas y así intentar evitar tratamientos quirúrgicos que resulten más agresivos como la realización de mastectomías. Este tipo de tratamiento se describe en el trabajo de Chiu

et al<sup>26</sup> y de Sz-Tsan Wang et al<sup>49</sup>, en los que se plantea el uso de los antiTNF- $\alpha$  como tratamiento en aquellos casos refractarios al resto de tratamientos mencionados anteriormente. Este manejo planteado basado en la administración de los antiTNF- $\alpha$  como última línea de tratamiento médico es igual al que se plantea en nuestra revisión de pacientes, ya que se consideran unos fármacos seguros y que pueden administrarse durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, aún no se pueden plantear como tratamiento de primera línea ya que se necesitan más estudios para determinar su eficacia pese a presentar un gran potencial terapéutico.

Referente al uso de antibióticos, en nuestra revisión, se reserva su uso para aquellos casos de MGI en los que se observa sobreinfección de las lesiones, tal y como se sugiere en los estudios de Yuan et al, Wolfrum et al y M. Matheu et al<sup>1,10,50</sup>. También se administran antibióticos en la primera valoración de la mastitis, al ser orientada inicialmente como de origen infecciosa por ser más frecuente que la MGI<sup>1</sup>. Posteriormente, ante la falta de su eficacia, se retiran y se inicia la realización de pruebas complementarias ante la sospecha de MGI y se escala a tratamiento inmunosupresor y derivación a consultas de Reumatología. Este planteamiento se defiende en la mayoría de los estudios científicos revisados<sup>1,50,51</sup>. Sin embargo, existen estudios científicos como el de M.Salehi et al<sup>52</sup> en el que se describe un manejo de 26 pacientes con MGI basado en la combinación de corticosteroides y azitromicina. Se describe una remisión en la mayoría de los casos, aunque se describe un 7,7% de las pacientes que no obtuvo respuesta y tuvieron que ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Este manejo terapéutico no se realiza en nuestra revisión, ya que no se considera que la MGI sea una patología infecciosa y en consecuencia se reserva los antibióticos como tratamiento empírico inicial antes de la sospecha de la MGI y para los casos de aquellas pacientes con MGI en los que existe una sobreinfección descritos en el apartado 1.8.3.

Referente a la relación y controversia etiopatogénica del CK con la MGI, hay algunos estudios como el de F.Arslan et al<sup>53</sup> que describen la remisión de MGI tras la administración de antibioterapia basada en Teicoplanina y Doxiciclina. En nuestro trabajo se identifican dos casos de CK, pero no se realiza tratamiento antibiótico específico, ya que se detectan posteriormente al diagnóstico anatomopatológico de la MGI y tras iniciar el tratamiento médico dirigido a la MGI con PDN con el que ya presentan remisión. Es por este motivo que el tratamiento dirigido con Teicoplanina y Doxiciclina no se considera una estrategia terapéutica necesaria a incluir en el algoritmo de tratamiento de nuestro trabajo.

Finalmente, en cuanto al abordaje de la MGI desde un punto de vista etiológico y su relación con la hiperprolactinemia, en el estudio de Wolfrum et al<sup>10</sup> y Bouton et al<sup>54</sup> se hace referencia a los fármacos inhibidores de la prolactina como la Bromocriptina como forma de tratamiento en aquellas pacientes con MGI que presentan hiperprolactinemia. El mismo abordaje se menciona en otros estudios revisados<sup>11,54,55,56</sup> en los que se describen diferentes casos de pacientes con hiperprolactinemia asociada a MGI que presentan una resolución satisfactoria de los síntomas con bromocriptina. Estos casos demuestran que normalizar los niveles séricos de prolactina con bromocriptina puede conducir a la resolución de la MGI sin precisar otro tipo de tratamientos<sup>11,54,55,56</sup>.

En nuestro estudio no se precisó el uso de Bromocriptina pues no hubo ningún caso de paciente que presentara hiperprolactinemia. Aun así, tras haber realizado nuestro estudio y revisando la importancia de la prolactina, se considera una determinación imprescindible que se incluye dentro de nuestro algoritmo para tener en cuenta en el proceso diagnóstico de la MGI y poder plantear la necesidad de administrar este tratamiento en caso de que sea necesario.

### 7.3.3. Tratamiento invasivo

#### 7.3.3.1. Tratamiento quirúrgico

En referencia al tratamiento quirúrgico en la MGI, en nuestro proyecto se plantea como última opción en aquellos casos en los que no existe respuesta al tratamiento médico conservador. Lo mismo se propone en los estudios de Yuan et al<sup>1</sup> y de Yin et al<sup>11</sup>, donde se menciona el estudio de Pandey et al<sup>57</sup>, que describe 49 casos de pacientes con MGI tratadas con tratamiento médico conservador. De entre esta cohorte de pacientes, hubo 2 casos que no presentaron resolución completa tras administrar múltiples ciclos de tratamiento médico y fueron sometidas a escisión quirúrgica como última opción de tratamiento.

En el estudio de Maione et al<sup>14</sup> se defiende el abordaje quirúrgico como última opción terapéutica apoyándose en que demuestra que la administración de corticoides previo al tratamiento quirúrgico disminuye las probabilidades de recurrencia de la MGI.

Sin embargo, existen otros estudios con un planteamiento discretamente contrapuesto, como el de Wolfrum et al<sup>10</sup>, Benson et al<sup>33</sup> y el de Wang et al<sup>15</sup>, donde plantean la cirugía de manera inicial en aquellas pacientes con lesiones pequeñas y localizadas, realizando resección quirúrgica y añadiendo posteriormente corticoides, con el fin de asegurar márgenes libres y evitar recurrencias. En el estudio de H.Yabanoglu et al<sup>58</sup> se pretende comparar en 77 pacientes con MGI la eficacia de protocolos de tratamiento conservador frente a los quirúrgicos. Los resultados de este estudio describen una tasa de recuperación más rápida y eficaz con menor recurrencia en las pacientes tratadas quirúrgicamente. Sin embargo, cabe destacar que en este estudio solo se utilizan corticoides como tratamiento médico conservador y no se mencionan otras opciones terapéuticas no quirúrgicas a utilizar en ausencia de respuesta a los corticoesteroides.

Considerando todo lo mencionado anteriormente y ante la gran variabilidad de opciones descritas en la literatura científica actual sobre el momento óptimo de plantear el tratamiento quirúrgico, en nuestro trabajo se decide en consenso multidisciplinar administrar de manera inicial el tratamiento médico conservador y sus diferentes opciones farmacológicas. El objetivo de este manejo pretende posponer la cirugía hasta que sea imprescindible como última opción terapéutica. Este tipo de manejo se respalda en lo que se describe en un elevado número de estudios<sup>1,3,11,56</sup> donde se demuestra que el abordaje médico como primera línea de tratamiento suele implicar un buen control de la enfermedad y, en pocos casos, es preciso llegar al abordaje quirúrgico.

Se debe destacar, además, como otro puntal para mantener este manejo terapéutico que también se menciona en el estudio de Zhou et al<sup>46</sup>, que las pacientes con MGI serán sometidas al tratamiento con corticoides en algún momento de su enfermedad. Esto implica un déficit de cicatrización importante y riesgo de infecciones subyacentes, que podrá comportar muy

probablemente la aparición de complicaciones postoperatorias en forma de dehiscencia de la herida quirúrgica e infección de la misma. Por esto también se considera una forma prudente y efectiva de actuar al dejar el tratamiento quirúrgico como última opción en caso de no respuesta al tratamiento conservador.

En caso de finalmente requerir la opción quirúrgica, tal y como se menciona en el apartado 1.8.6.1, el tipo de escisión que se puede plantear como opción quirúrgica en la MGI comprende un amplio abanico de opciones que van desde la resección limitada hasta la mastectomía. En el estudio de Kiyak et al <sup>59</sup> se sugiere la realización de una resección limitada, dejando unos márgenes sanos sin foco inflamatorio de entre 5 y 10 mm para evitar dejar nidus residuales en el lecho quirúrgico que puedan comportar la aparición de una recidiva precoz<sup>58</sup>. Tal y como se menciona en el estudio de Yin et al<sup>11</sup>, la realización de una mastectomía se plantea si la relación entre el tamaño de la lesión respecto al tamaño de la propia glándula mamaria no permite obtener un resultado de curación. En nuestra revisión de casos solo dos pacientes precisan tratamiento quirúrgico y se realiza una mastectomía por ser lesiones de gran tamaño que no permiten realizar una escisión quirúrgica limitada.

Sin embargo, existen trabajos como el de Gurleyik et al<sup>60</sup>, donde proponen la realización de resecciones secuenciales o repetidas en lugar de la realización de la mastectomía. En nuestro trabajo, no se plantea la realización de este tipo de manejo quirúrgico ya que se considera que implica mayor número de intervenciones quirúrgicas que se deben evitar, teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente respecto a la dificultad de cicatrización de las heridas en las pacientes con MGI y su elevada probabilidad de presentar infecciones quirúrgicas por ser pacientes inmunosuprimidas. Se opta por realizar una escisión limitada si es posible, asegurando unos márgenes adecuados, reservando la mastectomía para aquellos casos en los que la escisión limitada no sea factible.

### **7.3.3.2. Tratamiento de los abscesos en la MGI**

En nuestro trabajo, ante la aparición de abscesos en su fase aguda y fluctuante, se considera como objetivo del tratamiento buscar la mejoría sintomática de las pacientes y aliviar su dolor con la mínima lesión cutánea posible. Se propone, el drenaje percutáneo por PAAF guiado por ecografía, evitando siempre que sea posible el drenaje con incisión quirúrgica, tal y como se menciona en el trabajo de Yin et al<sup>11</sup> y Xiao et al<sup>61</sup>, para evitar posibles déficits de cicatrización y otras complicaciones de la herida en caso de realizar drenaje incisional teniendo en cuenta la inmunosupresión de las pacientes.

En otros estudios como el de Benson et al<sup>33</sup>, ante la presencia de abscesos, se propone la administración de antibióticos empíricos durante 2 semanas y ante la falta de mejoría, es cuando se plantea la realización del drenaje. En nuestro estudio no se realiza este manejo, ya que se considera que el drenaje del absceso en su fase aguda y de fluctuación tiene como objetivo principal la mejoría sintomática de las pacientes con lo que se prioriza su drenaje de entrada junto con la administración concomitante de antibiótico oral.

Otro tipo de abordaje de los abscesos que se plantea en el estudio de Zhou et al <sup>46</sup> es aquel centrado en el tamaño y la loculación de los abscesos. Se considera que los abscesos uniloculares de menos de 3 cm deben drenarse mediante aspiración guiada por ecografía y

aquellos abscesos de mayor tamaño (clínicamente mayores de 3 cm) y multiloculados deben drenarse mediante incisión quirúrgica. Sin embargo, en este estudio se considera que este tipo de manejo precisa ser comprobado en estudios de mayor evidencia científica y aún no puede ser utilizado como referente terapéutico. Es por esto que, en nuestro trabajo, el tipo de drenaje del absceso no se basa en el tamaño del mismo sino en minimizar el tipo de lesión y agresión de la piel y, sobre todo, en aliviar la sintomatología de las pacientes en su fase aguda.

### 7.4. Seguimiento y recurrencia de las pacientes con MGI

Aunque en la revisión realizada en nuestro trabajo la mayoría de las pacientes solo presentan un brote de la enfermedad, en la literatura se describe un amplio rango de recurrencia de la MGI que varía del 12% al 61% de los casos<sup>1,37</sup>. La probabilidad de recurrencia estará influenciada por determinados factores como la presencia de lesión palpable en el momento del diagnóstico y la presencia de abscesos u otro tipo de lesiones en la piel<sup>58</sup>. Además, se deben destacar los estudios de Tan QT et al<sup>62</sup> y de Tsai MJ et al<sup>63</sup>, donde se comprueba que la presencia de CK actúa como factor independiente de recurrencia aumentando el riesgo entre 2,16 y 2,61 veces. Otro factor de riesgo independiente de recurrencia en la MGI es el mencionado en el estudio de Huang et al<sup>64</sup>, que describe que en aquellas pacientes con niveles más elevados de PRL después del tratamiento que antes del tratamiento presentan un mayor riesgo de recidiva. Por este motivo, tanto la presencia de CK como los niveles de PRL son aspectos a tener en cuenta y que se incluyen en los procesos diagnósticos propuestos en nuestro trabajo.

El riesgo no despreciable de recurrir hace que en el manejo de la MGI sea fundamental establecer un seguimiento estricto y protocolizado. En los diferentes estudios revisados<sup>1,10,11,13,34</sup> no se ha encontrado un protocolo de seguimiento establecido. Por este motivo se ha realizado la propuesta de seguimiento en el algoritmo realizado en nuestro trabajo. En este algoritmo se plantean controles y un seguimiento inicial en consultas de Reumatología para valorar la respuesta al tratamiento médico. Cuando se consigue la remisión de la MGI es cuando se propone un control alterno cada 3 meses entre las consultas de los especialistas de la UPM y de Reumatología, para poder realizar una detección precoz de las recurrencias en las pacientes. Esta cadencia se continuará hasta que la enfermedad esté controlada y en remisión sin tratamiento durante un período de un año. Posteriormente se realizarán controles anuales en la UPM donde a partir de los 40 años, se podrá considerar añadir una mamografía de control y, a partir de los 50 años, se establecerá dicha prueba como rutinaria por formar parte del cribado del cáncer de mama.

En algunos estudios como los de Yuan et al<sup>1</sup> y Yin et al<sup>11</sup> se describen definiciones acerca de la respuesta al tratamiento y la evolución de las pacientes. Se considera RCP como una respuesta clínica parcial y la RCC hace referencia a la resolución completa de los síntomas. El seguimiento propuesto en nuestro trabajo se basa en las premisas marcadas por las definiciones anteriores, pero se decide no usarlas de manera estricta, ya que se plantea un manejo de la MGI más dinámico que puede ir fluctuando a lo largo de su evolución y que se debe individualizar el tratamiento en función de la evolución de cada paciente.

El seguimiento planteado en nuestro proyecto es clínico y radiológico y tiene como objetivo principal identificar lo antes posible las recurrencias o la mala evolución de las pacientes para

poder iniciar o modificar el tratamiento lo antes posible y evitar la mala evolución de los brotes. Se debe realizar educación sanitaria para insistir en las pacientes acerca de la gran importancia de acudir a los controles aunque se encuentren bien clínicamente, ya que de eso dependerá que en caso de rebrote de enfermedad puedan mejorar igual que en el brote anterior.

En referencia a la prueba radiológica óptima para realizar el seguimiento, tal y como se ha mencionado anteriormente, existe controversia entre la RM y la ecografía. En algunos estudios<sup>12,13,40</sup> se considera que la RM es el método más preciso para realizar la valoración de la enfermedad y determinar la extensión de la MGI, así como la presencia de enfermedad residual. En cambio, en las revisiones de Yuan et al<sup>1</sup>, Dilaveri et al<sup>3</sup> y Yin et al<sup>11</sup>, se propone realizar este seguimiento radiológico con ecografía considerándose suficiente para valorar los hallazgos que indiquen la remisión del brote de MGI y monitorizar su evolución. En estos estudios<sup>1,3,11</sup>, se reserva la realización de la RM para aquellos casos en los que la enfermedad es extensa y agresiva, refractaria al tratamiento o si se necesita hacer un buen diagnóstico diferencial con el cáncer de mama.

En nuestro proyecto, tal y como se ha comentado en apartados anteriores, se propone la ecografía como método de control de la evolución de la enfermedad, que se solicita en los controles de consultas de Reumatología, por su accesibilidad, comodidad para las pacientes y relación coste-eficacia.

Por lo tanto, el seguimiento y control de la MGI se considera, muy importante para llevar a cabo un manejo adecuado de la enfermedad, dado el riesgo no despreciable de recurrencia. La ausencia de consensos y protocolos establecidos en la literatura actual ha hecho que se quiera prestar especial importancia en este aspecto en nuestro trabajo para conseguir poder controlar desde todos los puntos de vista esta enfermedad y su evolución.

### **7.5. Algoritmos de trabajo para el abordaje de la MGI y consenso multidisciplinar**

En nuestro proyecto se confeccionan algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MGI prestando especial énfasis en su realización en equipo multidisciplinar, ya que se trata de una enfermedad que requiere para su abordaje la participación y formación de un equipo que incluya médicos radiólogos, patólogos, ginecólogos, cirujanos y reumatólogos especialistas en patología mamaria con el fin de poder realizar un manejo adecuado y completo de esta enfermedad. La importancia del manejo multidisciplinar también se describe en el estudio de Nguyen et al<sup>65</sup>. Además, igual que en nuestro proyecto, en el trabajo de Yuan et al<sup>1</sup> se menciona que este tipo de abordaje en conjunto puede llegar a aumentar la tasa de diagnóstico precoz de las pacientes con MGI, lo cual implica una mayor importancia en la aplicación de un manejo en consenso multidisciplinar.

El diagnóstico de la MGI debe partir, en primer lugar, de un conocimiento de la enfermedad y la presencia de un índice de sospecha de la misma ante la presencia de factores de riesgo. Se deben tener en cuenta los antecedentes patológicos de las pacientes para detectar estos posibles factores de riesgo predisponentes de MGI, así como realizar una exploración física adecuada para poder solicitar las pruebas radiológicas, de laboratorio y realizar el análisis

anatomopatológico correspondiente para descartar otras enfermedades mamarias ante la presencia de mastitis que no resuelve con antibioterapia<sup>1,76</sup>.

Al revisar los diversos trabajos científicos acerca del abordaje óptimo de la MGI, se observan diferentes formas de manejo de la enfermedad en la literatura actual.

En primer lugar, en el estudio de Yuan et al<sup>1</sup>, se propone un algoritmo de manejo que implica una estadificación de la MGI en 4 estadios según la progresión de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas (tamaño de la lesión, cambios en la piel, absceso, formación de sinus y trayectos fistulosos). En función de cada estadio se plantea un tipo u otro de tratamiento:

1. Episodio de MGI autolimitada: Masa limitada de menos de 5 cm. El manejo propuesto de las pacientes en este estadio es expectante y de seguimiento estricto.
2. Fase de inflamación congestiva: Masa limitada de 5 cm o más con inflamación e hiperemia. En este caso se plantea el inicio de tratamiento con corticoesteroides y MTX en caso de ser necesario.
3. Presencia de absceso y masa que abarque dos cuadrantes mamarios. El manejo en este estadio incluye también el inicio de tratamiento con corticoesteroides o MTX si es necesario. En caso de absceso se propone la realización de PAAF guiada por ecografía para proceder al drenaje.
4. Enfermedad refractaria, enfermedad que abarque tres cuadrantes mamarios, presencia de fístulas o infección de herida mamaria. Este estadio hace referencia a los casos refractarios al tratamiento médico en los cuales se puede plantear la escisión quirúrgica.

En aquellos casos en los que se detecta hiperprolactinemia se indica tratamiento con Bromocriptina.

Referente a este tipo de abordaje planteado por Yuan et al<sup>1</sup>, se detectan algunas limitaciones. En primer lugar, que la MGI es una enfermedad de estadificación muy compleja, ya que en muchas de las pacientes no se podrá determinar un estadio concreto, sino que se solaparán unos con otros y en consecuencia se deberán mezclar tratamientos. En segundo lugar, la otra limitación hace referencia al tratamiento médico que se plantea, que solo incluye corticoesteroides y MTX, sin tener en cuenta otras terapias farmacológicas. Finalmente, otra de las limitaciones se basa en que el algoritmo de tratamiento que se menciona no incluye el seguimiento posterior de las pacientes, lo cual implica un déficit importante en el control posterior de las pacientes y la detección precoz de las recidivas.

Otro algoritmo descrito en la literatura científica es el del estudio de Wolfrum et al<sup>10</sup>, donde se plantea un posible manejo de la MGI modificando el planteado anteriormente en el estudio de Freeman et al<sup>66</sup>. Este manejo se basa en los resultados relativamente satisfactorios obtenidos con una terapia conservadora con corticosteroides y hacen hincapié en la necesidad de evitar terapias invasivas como la escisión amplia o incluso la mastectomía, que pueden conllevar la posibilidad de aparición de cicatrices, asimetría, resultados estéticos insatisfactorios y problemas con la lactancia. Ambos estudios coinciden en que la cirugía debe reservarse para situaciones individuales y para casos con respuesta insuficiente al tratamiento con corticosteroides.

Sin embargo, en este tipo de manejo, se encuentra la limitación principal referente al tratamiento médico conservador que se plantea, ya que solo se incluye un manejo con corticoesteroides, sin llegar a plantearse el uso de otro tipo de terapias farmacológicas antes de optar por el manejo quirúrgico. Además, tampoco se menciona un plan de seguimiento activo tras la resolución del primer brote.

El algoritmo propuesto en el estudio de Jahanbin et al <sup>44</sup> se centra especialmente en el proceso de diagnóstico histopatológico de las pacientes con MGI. Parte de la presencia de signos clínico-radiológicos que impresionen de MGI y propone la realización de la BAG. A partir de los resultados histopatológicos que aparecen plantea un tipo u otro de actuación en el proceso diagnóstico. En primer lugar, si se trata de una histología típica de MGI y se descartan otras enfermedades granulomatosas, se realiza el diagnóstico de certeza. Sin embargo, si posteriormente los hallazgos clínico-radiológicos y la evolución de las pacientes no concuerda con MGI se plantea rebiopsiar de nuevo para buscar otras enfermedades posibles. En segundo lugar, si aparece una histología atípica de MGI pero no se puede descartar su presencia por su curso clínico y sus hallazgos radiológicos, se plantea realizar un seguimiento evolutivo para valorar progresión de la enfermedad. Finalmente, si los hallazgos histopatológicos sugieren otro diagnóstico, se descarta la MGI.

Este algoritmo<sup>44</sup> presenta algunas limitaciones, ya que principalmente se centra en el diagnóstico de la MGI basándose únicamente en los resultados histológicos para plantear un manejo u otro, cuando se han descrito a lo largo de nuestro trabajo otros muchos factores a tener en cuenta en este proceso. Además, tras realizar el diagnóstico de MGI no plantea el abordaje óptimo a realizar para poder tratar la enfermedad ni tampoco un seguimiento adecuado que permita poder identificar las recurrencias de manera precoz.

Otro algoritmo de manejo de la MGI revisado es el propuesto en el estudio de Wilson et al<sup>76</sup>, el cual parte de la sospecha de MGI ante la presencia de signos clínicos sugestivos que no responden al tratamiento antibiótico empírico administrado de entrada al sospechar una mastitis infecciosa. Ante la sospecha de MGI se solicita mamografía, ecografía y RM para completar el estudio. Si estas pruebas presentan hallazgos sospechosos de MGI se realiza la BAG diagnóstica. Si el resultado histopatológico no es compatible con MGI, se descarta esta enfermedad y se inicia la búsqueda de otras posibles patologías. En caso de que el resultado histológico sea compatible con MGI se valora el tratamiento en función de la extensión y afectación sistémica de la MGI. Si se encuentran ante patología focal se plantean las opciones de tratamiento conservador, resección quirúrgica o administración de corticoides. En caso de afectación sistémica se inicia tratamiento con corticoides. Ante la ausencia de respuesta al tratamiento se plantea directamente la realización de la mastectomía. En caso de remisión se realiza seguimiento y observación.

La primera parte del planteamiento del abordaje de la MGI mencionado anteriormente en el estudio de Wilson et al<sup>76</sup>, sigue la misma línea de proceso diagnóstico descrita en nuestros algoritmos de diagnóstico. Sin embargo, se aprecian algunas carencias como la ausencia de determinación de los factores de riesgo asociados a MGI, así como no mencionar la necesidad de solicitar una analítica de sangre con los parámetros necesarios que permitan descartar las enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI. Posteriormente, en cuanto al



abordaje terapéutico, no menciona otro tipo de tratamiento médico diferente a los corticoides, lo cual representa una gran carencia, ya que ante la falta de efectividad de estos se plantea directamente la mastectomía. Además, se plantea como opción de tratamiento la observación y actitud expectante, aspecto que tal y como se ha mencionado anteriormente en nuestro proyecto y en el estudio de Yuan et al<sup>1</sup> presenta una tasa de remisión de solo el 50%.

Finalmente, el último algoritmo analizado en la literatura es el propuesto en el estudio de Vlidadeoglu et al<sup>77</sup>, el cual se muestra muy completo en el proceso de diagnóstico y realiza mucho énfasis en la necesidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial de la MGI para poder descartar previamente otras patologías. Sin embargo, se identifican una serie de limitaciones en cuanto al manejo, ya que se centra en un tipo de clínica muy concreto de la enfermedad, el cual hace referencia al tamaño de la masa palpable, sin tener en cuenta otras manifestaciones clínicas posibles con las que puede debutar la MGI (absceso, fístulas...). También plantea como una de las opciones de tratamiento la actitud expectante, con las consecuentes tasas de remisión descritas anteriormente. Referente a las opciones farmacológicas, únicamente plantea los corticoides, dejando la opción quirúrgica como siguiente alternativa.

Con todo lo mencionado anteriormente, se detectan una serie de déficits determinantes tanto en el proceso de diagnóstico como en el tratamiento derivados de la falta de un consenso en comité multidisciplinar y de una correcta estandarización de todo el proceso de abordaje de la MGI.

Globalmente, en referencia al proceso diagnóstico, se aprecia como en la mayoría de los algoritmos expuestos no se realizan todas las pruebas necesarias para proceder al correcto diagnóstico diferencial de la MGI, lo cual acaba retrasando mucho su diagnóstico definitivo y en consecuencia, el inicio del tratamiento. En cuanto al tratamiento, se identifica la falta de aplicación de otro tipo de terapia farmacológica diferente a los corticoides, ya que, en la mayoría de los algoritmos descritos anteriormente, se aprecia como únicamente utilizan la terapia esteroidea como opción antes de la cirugía, sin tener en cuenta otras terapias farmacológicas como el MTX, AZA, AntiTNF...

Nuestro trabajo se centra tanto en la necesidad de un abordaje multidisciplinar para elaborar en consenso los algoritmos que se proponen, como en la manera más adecuada de estructurar de forma protocolizada y estandarizada el diagnóstico y tratamiento de la MGI incluyendo todos los tipos de fármacos aceptados para el manejo de esta enfermedad y minimizando al máximo la necesidad de aplicar tratamientos agresivos. De esta forma se pretende cambiar y clarificar el abordaje de esta enfermedad que es tan poco prevalente y que precisa de un abordaje precoz para evitar complicaciones y así conseguir mejorar la calidad de vida de las pacientes.

### **7.6. Impacto de la aplicación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el manejo de la MGI**

Con la confección en consenso multidisciplinar de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MGI realizados en este proyecto de tesis doctoral se pretende optimizar el manejo de las pacientes con MGI con el fin de mejorar su calidad de vida evitando su diagnóstico tardío e intentando iniciar el tratamiento óptimo lo más precozmente posible.

Como última fase de nuestro proyecto se realiza un análisis sobre el impacto de la aplicación de los algoritmos confeccionados, con el objetivo de comprobar si generan algún tipo de mejora en el manejo de las pacientes.

En primer lugar, tras la aplicación de nuestros algoritmos, se demuestra una disminución significativa del número de días hasta la realización de la BAG, lo que se traduce en un diagnóstico más precoz de la MGI. Este resultado viene derivado de la correcta aplicación de los algoritmos y de realizar el abordaje de la MGI en consenso multidisciplinar, tal y como también se describe en el estudio de Yuan et al<sup>1</sup>. La disminución del número de días hasta llegar al diagnóstico tras realizar la BAG se considera de gran impacto en el manejo de la MGI, ya que se trata del proceso clave en el manejo de esta patología, tal y como se menciona en nuestro trabajo y en el de Jahanbin et al<sup>44</sup>.

En nuestro trabajo también se demuestra una disminución significativa del número de días hasta iniciar el tratamiento dirigido de la MGI. Este resultado va muy ligado al haber realizado un correcto diagnóstico precoz de la enfermedad. Tal y como se describe en los diferentes trabajos revisados<sup>1,3,10,44,68</sup>, el inicio precoz del tratamiento dirigido presenta un gran impacto en la evolución posterior de la MGI, ya que conlleva una disminución del número de complicaciones derivadas de la MGI y una mejoría en la calidad de vida de las pacientes.

Otro resultado identificado tras la aplicación de los algoritmos es el referente a la disminución del número de días hasta la resolución del brote, el cual presenta una cierta tendencia a la significación. Este hallazgo podría venir derivado de un mayor control de las pacientes con MGI gracias a la aplicación de protocolos estandarizados de seguimiento activo tras iniciar el tratamiento, así como también de haber iniciado el tratamiento de manera más precoz en fases menos avanzadas de la enfermedad que permiten una resolución temprana del brote. Esta aproximación a la significación sugiere que al aumentar la muestra podría llegar a ser significativo. Además, también en referencia a esta resolución más temprana del brote, en el estudio de Si Ong et al<sup>47</sup> se describe el mismo aspecto, mostrando que existe una importante relación entre el seguimiento estricto de las pacientes con MGI y la resolución del brote y la disminución de recidivas.

Con la aplicación de los algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, se identifica otro cambio de gran impacto en el manejo de la MGI, ya que se aprecian diferencias estadísticamente significativas referentes al especialista médico que inicia el tratamiento dirigido de esta patología. Este hallazgo demuestra una correcta aplicación y cumplimiento de los algoritmos al objetivar que, tras su implantación, se inicia el tratamiento dirigido a la MGI des de las consultas de la UPM tras conocer el diagnóstico en lugar de esperar a acudir a las consultas de Reumatología para iniciarlo. Este aspecto viene derivado del mayor conocimiento de la enfermedad gracias a la elaboración de los algoritmos y protocolos, que permiten saber iniciar el tratamiento de primera línea para la MGI des de la UPM sin necesidad de esperar a acudir a las consultas de Reumatología y así poder agilizar el manejo de esta patología. Con esto, se consigue el inicio precoz del tratamiento dirigido descrito anteriormente.

Además, en nuestro proyecto se identifica una aproximación al umbral y tendencia a la significación en la variable referente a la realización de la RX de tórax, ya que se observa un

aumento en su realización en la mayoría de las pacientes incluidas en el grupo correspondiente a la etapa post-implantación del protocolo de manejo de la MGI. Esto es un aspecto muy relevante, ya que puede traducirse como una adecuada aplicación del protocolo y su cumplimiento tras su implantación. El hecho de realizar la RX de tórax ante la sospecha de MGI y antes de la consulta con Reumatología, implica un primer paso en el descarte de las patologías incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI que se pueden descartar con esta técnica radiológica tal y como se describe en el estudio de Vlidedeoglu et al<sup>77</sup>.

Sin embargo, se aprecia una ausencia a la hora de solicitar correctamente la analítica sanguínea con el estudio reumatológico adecuado, que incluye todas las determinaciones correspondientes con los parámetros inflamatorios, endocrinos y autoinmunitarios que permitan descartar enfermedades autoinmunitarias o metabólicas (ANCA, ECA, Igs, VSG, IGRA, VSG/PCR, estrógenos, progesterona y prolactina) incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI. Este hallazgo podría estar en relación con la falta de realización de un preconfigurado automático dentro del programa informático hospitalario que pudiera incluir todos los parámetros descritos para poder facilitar su solicitud en una misma petición. La realización de la analítica con el estudio reumatológico, se considera clave para poder descartar la mayoría de las enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MGI<sup>10,35</sup> y el objetivo de realizarlo antes de acudir a consultas de reumatología es que las pacientes se diagnostiquen de manera precoz lo antes posible para poder iniciar o proseguir con el tratamiento óptimo una vez estén en la consulta.

En referencia a las determinaciones analíticas principales, pueden aparecer falsos positivos tal y como se muestra en el apartado 6.3.2. Llama la atención el hallazgo referente a la determinación de IGRA, ya que aparece un caso positivo en cada grupo. También se aprecia que una de las pacientes del Grupo 2 presenta una determinación positiva para ECA. Estos hallazgos podrían ser debidos a falsos positivos condicionados por efectos y variables determinadas.

Referente a la determinación de ECA, su resultado falso positivo podría ser debido a la presencia de enfermedades crónicas sistémicas subyacentes como diabetes mellitus, hipertiroidismo, hepatopatía crónica, insuficiencia renal o enfermedades pulmonares crónicas (EPOC, fibrosis...). También podría comportar una determinación falsamente positiva la administración de fármacos que afecten la actividad de ECA como los Inhibidores de la ECA (Enalapril, Captopril...)<sup>68,69,70</sup>.

Finalmente, en cuanto a la determinación de IGRA, su resultado falso positivo podría ser consecuencia de errores técnicos por contaminación de la muestra o por la presencia de reactividad inespecífica y respuesta elevada del sistema inmunitario ante procesos inflamatorios o autoinmunitarios subyacentes<sup>1,72,73</sup>.

### 7.7. Limitaciones y fortalezas

La principal limitación de este trabajo de tesis doctoral radica en que la propia MGI es una enfermedad muy poco prevalente e infradiagnosticada en nuestro medio, de modo que es muy difícil conseguir un número elevado de pacientes con esta enfermedad.

Además, este trabajo presenta las limitaciones que se describen a continuación:

En primer lugar, la limitación referente a que se trata de un estudio unicéntrico con muestra de pacientes de un único centro.

En segundo lugar, la primera parte de la tesis se trata de una serie de casos, es decir, un estudio descriptivo observacional retrospectivo. Este tipo de estudios, presentan la principal desventaja de no poder realizar asociaciones estadísticas de causalidad ante la ausencia de grupo control. Al no tener grupo control, cualquier factor de riesgo descrito en el estudio, puede considerarse como hallazgo casual que deberá confirmarse en futuros estudios. Las series de casos, además, suelen presentar elevado riesgo de cometer sesgo de selección. Este sesgo no se observó en nuestro trabajo al determinar como criterio de inclusión presentar diagnóstico anatomopatológico de MGI, lo cual permitió seleccionar de forma estricta las pacientes que se incluían en el estudio. Otro sesgo que es frecuente en estos estudios es el de publicación, el cual se minimizó al publicar el desenlace de todas las pacientes incluidas en nuestro estudio.

Otra limitación de nuestro proyecto aparece en la última parte de la tesis correspondiente con el estudio de cohortes retrospectivo con control histórico. Este tipo de estudios suelen estar asociados al sesgo de autoselección ya que los pacientes incluidos no son asignados de manera aleatoria. Además, el hecho de utilizar un control histórico puede verse afectado con determinados efectos confusionales como cambios en la práctica clínica, la elección del tratamiento o cambios en el criterio del propio especialista tratante. Como consecuencia de todo lo anterior se puede ver comprometida la validez interna del estudio conllevando una afectación en la interpretación causal de los resultados. Para minimizar este tipo de sesgo lo máximo posible se ha realizado un análisis que garantiza que ambos grupos sean homogéneos.

Finalmente, la última limitación hace referencia a la muestra pequeña utilizada para la realización de los análisis estadísticos, por ser una enfermedad tan poco prevalente que conlleva que en algunos resultados se obtenga una tendencia a la significación que probablemente podría llegar a la significación si se contara con una “n” mayor.

Como fortalezas se debe destacar que la información obtenida en este estudio permite proponer nuevas hipótesis, sobre todo de causalidad, que permitirán plantear nuevos proyectos y ampliar el campo de investigación sobre la MGI. Estas hipótesis se basan en la utilidad de aplicar y validar los algoritmos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento en muestras de mayor número de pacientes, y que incluyan más centros para poder confirmar el impacto de la aplicación de estos algoritmos en detectar de forma más precoz las pacientes con MGI e iniciar el tratamiento antes.

Por otro lado, realizar este trabajo ayuda a la difusión y expansión del conocimiento sobre esta enfermedad, ya que es aún una patología muy desconocida por su poca prevalencia. De este modo se podrá tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, sospecharla, e iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico adecuados de forma precoz antes de acudir a las consultas de reumatología. De esta manera se intentará evitar la progresión de su patología y mejorar la calidad de vida de las pacientes con MGI de manera muy significativa.

En un futuro, a medida que se vayan realizando estudios de mayor envergadura sobre el impacto de la aplicación de los algoritmos, se podrán ir modificando y ajustando sus pasos en función de las necesidades y carencias que se vayan detectando para optimizar cada vez más el manejo de la MGI.



## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

En relación con el objetivo principal referente a *“Elaborar e implantar un algoritmo diagnóstico - terapéutico y protocolo de seguimiento estandarizados para pacientes con Mastitis Granulomatosa Idiopática (MGI) que mejoren su manejo terapéutico”*

- En este estudio se han elaborado en consenso multidisciplinar unos nuevos algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para optimizar el manejo de las pacientes con MGI. Posteriormente se han implantado como guía para realizar un abordaje más adecuado de esta patología.

En relación con el primer objetivo secundario referente a *“Identificar los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio más típicos de la MGI”*

- La localización más frecuente de la MGI en nuestro medio es en la Unión de Cuadrantes Internos (UCI) de la mama izquierda. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de etnia latina en forma de un único brote. El signo ecográfico más frecuente de presentación de la MGI es en forma de masa solitaria hipoecogénica seguida de la presentación en forma de colección intramamaria. La MGI no presenta hallazgos analíticos específicos.

En relación con el segundo objetivo secundario referente a *“Identificar las carencias en el proceso actual de diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento de la MGI”*

- Se han identificado carencias en el proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento de las pacientes con MGI dado el gran desconocimiento, la poca prevalencia de la enfermedad y la ausencia de un algoritmo diagnóstico y de tratamiento claro que incluya las pruebas necesarias para poder realizar el diagnóstico diferencial correctamente y llegar al diagnóstico de certeza lo más precozmente para poder aplicar el tratamiento óptimo adecuado de manera temprana. Realizar un seguimiento adecuado permite detectar antes las posibles complicaciones de la MGI que implican una importante afectación en la calidad de vida de las pacientes.

En relación con el tercer objetivo secundario referente a *“Determinar el impacto clínico de la implementación de los nuevos algoritmos”*

- La implementación de los algoritmos confeccionados sobre el manejo de la MGI ha implicado un importante impacto y gran mejoría en su abordaje. Su aplicación conlleva una disminución de los días hasta realizar el diagnóstico y hasta iniciar el tratamiento dirigido con corticoides de la MGI, que en consecuencia podría llegar a significar una resolución precoz y temprana del brote de esta enfermedad.





## **9. APLICABILIDAD Y FUTURAS LINEAS DE TRABAJO**



## 9. APLICABILIDAD Y FUTURAS LINEAS DE TRABAJO

La MGI es una enfermedad minoritaria que requiere estudios multicéntricos y metaanálisis para poder llegar a tener una muestra de pacientes mayor y un mejor análisis y comprensión de su fisiopatología. Es por ello que, a raíz de este trabajo de tesis doctoral, se ha iniciado y puesto en marcha una base de datos Red Cap de carácter multicéntrico con el fin de recoger el mayor número de pacientes con MGI y realizar un registro nacional de esta enfermedad minoritaria coordinado des del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Además, se siguen aplicando en el manejo actual de estas pacientes los algoritmos elaborados, con lo que será necesario seguir realizando trabajos para poder comparar aspectos más concretos en cuanto a los resultados clínicos, la calidad de vida y la disminución de las complicaciones tras aplicarlos como manejo estándar de esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento con fármacos antiTNF- $\alpha$ , incluidos también en nuestros algoritmos, se trata de una forma de abordaje muy novedosa en vías de experimentación y aplicación con resultados prometedores. Su uso permitirá acabar de determinar y proponer nuevas vías de abordaje de la MGI evitando medidas más agresivas como los tratamientos quirúrgicos.

En resumen, la MGI es una patología poco conocida por su poca prevalencia, pero con muchas opciones de mejorar su abordaje. Con este trabajo de tesis doctoral quedan abiertas múltiples vías de investigación pendientes de ser validadas y probadas, todo con el fin de poder abordar de manera más óptima esta enfermedad minoritaria que en algunos casos puede llegar a ser muy invalidante.



## **10. BIBLIOGRAFÍA**



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Yuan Q-Q, Xiao S-Y, Farouk O, Du Y-T, Sheybani F, Tan QT, et al. Management of granulomatous lobular mastitis: an international multidisciplinary consensus (2021 edition). *Military Medical Research*. 2022;9(1)20.
2. Guio Ávila J, Cruz Rueda Á, Pérez Morón J. Mastitis granulomatosa: presentación clínica, imagenológica e histológica. Serie de casos. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(4):235-240.
3. Dilaveri C, Degnim A, Lee C, DeSimone D, Moldoveanu D, Ghosh K. Idiopathic granulomatous mastitis. *The Breast Journal*. 2024 Jan 25;2024:1–9.
4. Bonilla-Sepulveda, Ó. A.. Mastitis granulomatosa en centros de referencia en Medellín (Colombia). Estudio descriptivo. *Cirugía y Cirujanos*, 2021; 89(3), 369–376.
5. Saydam, M., Yilmaz, K. B., Sahin, M., Yanik, H., Akinci, M., Yilmaz, I., Balas, S., Azili, C., & Gulcelik, M. A. New findings on autoimmune etiology of idiopathic granulomatous mastitis: Serum IL-17, IL-22 and IL-23 levels of patients. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, 2021; 34(9), 993–997.
6. Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. *International Journal Infection Diseases* 2016; 48:33-39.
7. Haitz K, Ly A, Smith G. Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Cutis*. 2019;103:38-42.
8. Koksai, H. The clinical utility of autoantibodies in patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, 2022; 35(2), 325–329.
9. Sanchez Eluchans N, Barberis C, Cittadini R, Ozuna Villca AM, Veiga MF, Vilches V, et al. Infecciones mamarias por *Corynebacterium kroppenstedtii*: comunicación de 4 casos. *Revista Argentina de Microbiología*. 2021;53(4):304–8
10. Wolfrum, A, Kümmel, S, Theuerkauf, I, Pelz, E, & Reinisch, M. Granulomatous mastitis: A therapeutic and diagnostic challenge. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 2018;13(6), 413–418.
11. Yin, Y, Liu, X, Meng, Q, Han, X, Zhang, H, & Lv, Y. Idiopathic granulomatous mastitis: Etiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, 2022; 35(3), 709–720.
12. Durur-Subasi, I., & Department of Radiology, University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkey. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. *The Eurasian journal of medicine*, 2019; 51(3), 293–297.



13. Oztekin, P. S., Durhan, G., Nercis Kosar, P., Erel, S., & Hucumenoglu, S. Imaging findings in patients with granulomatous mastitis. *Iranian journal of radiology: a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society*, 2016; 13(3).
14. Maione, C., Palumbo, V. D., Maffongelli, A., Damiano, G., Buscemi, S., Spinelli, G., Fazzotta, S., Gulotta, E., Buscemi, G., & Lo Monte, A. I.. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, 2019; 90(1), 11–15.
15. Wang C, Lin Y, Zhou Y, Sun Q. Novel Paradigm for Treating Idiopathic Granulomatous Mastitis. *J Invest Surg*. 2020;1-2.
16. Konan A, Kalyoncu U, Dogan I, Kiliç Y, Karakoç D, Akdogan A et al. Combined Long-Term Steroid and Immunosuppressive Treatment Regimen in Granulomatous Mastitis. *Breast Care*. 2012;7(4):297-301.
17. Çetin K, Sıkar H, Göret N, Rona G, Barışık N, Küçük H et al. Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World Journal of Surgery*. 2019;43(11):2865-2873.
18. Haddad M, Sheybani F, Arian M, Gharib M. Methotrexate-based regimen as initial treatment of patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J*. 2019;26(2):325-327.
19. Postolova A, Troxell M, Wapnir I, Genovese M. Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *The Journal of Rheumatology*. 2019;47(6):924-927.
20. P. Gisbert J, González-Lama Y, Maté J. Monitorización de la tiopurina metiltransferasa y de los metabolitos tiopurínicos para optimizar el tratamiento con azatioprina en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(9):568–83
21. Di Xia, F, Ly, A, & Smith, G. P. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatology Online Journal*, 2017; 23(7).
22. Maestro Durán, M. A, García Salinero, C, Almagro Sanchez, M, Santiago Freijanes, M. P, Varela Romero, J. R, & Mosquera Oses, J. J. Avance en el tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática: utilidad de micofenolato de mofetilo. *Revista de senología y patología mamaria*, 2022; 35(1), 10–15.
23. Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. En: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing; 2020 34 (2): 53–61
24. Pluguez-Turull C, Nanyes J, Quintero C, Alizai H, Mais D, Kist K et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(2):330-356.

25. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(4):265–72
26. Chiu, L. W., Goodwin, K., Vohra, P., & Amerson, E. (2022). Cystic neutrophilic granulomatous mastitis regression with the tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor, adalimumab. *European journal of breast health*.2022.18(1): 94–101.
27. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* .2018;23(2):60–3
28. CARE checklist — [Internet]. CARE Case Report Guidelines. Available from: <https://www.care-statement.org/checklist>
29. Checklists [Internet]. STROBE. Available from: <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
30. Aibar L, Santalla A, Criado MSL-, González-Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2011;38(4):141–9
31. Martha Patricia Pérez-Badillo, Yolanda Villaseñor-Navarro, Irma Pérez-Zúñiga, Cecilia Pavón-Hernández, Roberto Cruz-Morales, Lesvia Aguilar-Cortázar. Mastitis granulomatosa idiopática: la gran imitadora del cáncer de mama. *GAMO* 2012; 238-235 (11).
32. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez P, Galindo Fernández P, Parrilla Paricio P. Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cir Esp*. 2018;96(3):177-178.
33. Sanint J, Mariscal Martínez A, Julián Ibáñez J, Olivé Marqués A. Mastitis granulomatosa perilobulillar idiopática: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Med Clin (Barc)* 2015;144(11):528.
34. Benson J, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol*. 2016;12(11):1381-1394.
35. Grover H, Grover S, Goyal P, Hegde R, Gupta S, Malhotra S et al. Clinical and imaging features of idiopathic granulomatous mastitis - The diagnostic challenges and a brief review. *Clin Imaging*. 2021; 69:126-132.
36. Thomas PM, Uribe LR, Flores AG, Dulgheru EC, et al. Clinical characteristics of idiopathic granulomatous mastitis in a Hispanic border population: a case series and literature review. *Cureus*. 2024 16(3):e56453.
37. Kadivar M, Rashidi S, Julaii A, Dabiran S. The frequency of idiopathic granulomatous mastitis and the underlying factors in recent 5-year period]. *Razi J Med Sci*. 2016;23(143):18-26.

38. Binesh F. Idiopathic granulomatous mastitis, a clinicopathological review of 22 cases. *J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014;04(02)
39. Co M, Cheng VCC, Wei J, Wong SCY, Chan SMS, Shek T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology*. 2018;50(7):742–7.
40. Sripathi S, Ayachit A, Bala A, Kadavigere R, Kumar S. Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist. *Insights Imaging* [Internet]. 2016;7(4):523–9.
41. Rahmani M, Pourashraf M. A review of imaging findings of idiopathic granulomatous mastitis: Imaging of IGM. *Arch Breast Canc* [Internet]. 2022;9(3-SI):255–60.
42. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis. A review with emphasis on magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2004;28(5):635–41.
43. Koksall H. The clinical utility of autoantibodies in patients with idiopathic granulomatous mastitis. *J Invest Surg* [Internet]. 2022;35(2):325–9.
44. Jahanbin B, Anousha K, Azizi M, Soleimani V, Rezvani A, Azmoudeh Ardalan F. Idiopathic granulomatous mastitis: Diagnosis and histopathologic features, A review. *Archives of Breast Cancer*. 2022;9(3-SI):272–8.
45. Mirzapour A, Allahyari A, Metanat S, Zand S, Mohammadzadeh N, Tabary M, et al. Role of corticosteroids along with other therapies for treatment of idiopathic granulomatous mastitis: A narrative review. *Archives of Breast Cancer*. 2022;9(3-SI):279–86.
46. Zhou F, Shang X-C, Tian X-S, Yu Z-G. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of patients with non-puerperal mastitis: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2021;134(15):1765–7.
47. Ong SS, Ho PJ, Liow JJK, Tan QT, Goh SSN, Li J, et al. A meta-analysis of idiopathic granulomatous mastitis treatments for remission and recurrence prevention. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2024;11:1346790.
48. Kehribar DY, Duran TI, Polat AK, Ozgen M. Effectiveness of methotrexate in idiopathic granulomatous mastitis treatment. *The American Journal of Medical Sciences*. 2020;360(5):560–5.
49. Wang S-T, Lin J-C, Li C-F, Lee Y-H. A successful case of etanercept used for idiopathic granulomatous mastitis. *Breast Journal*. 2019;25(2):343–5.
50. Mathew M, Siwawa P, Misra S. Idiopathic granulomatous mastitis: an inflammatory breast condition with review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr20142080

51. Giovane R, Rezai S, Winsor R, Henderson CE. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;126(2):449–50.
52. Salehi M, Salehi M, Kalbasi N, Hakamifard A, Salehi H, Salehi MM, et al. Corticosteroid and Azithromycin in idiopathic granulomatous mastitis. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2017;6(1):8.
53. Avci ME, Arslan F, Basim P. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;126(2):449.
54. Bouton ME, Winton LM, Gandhi SG, Jayaram L, Patel PN, O’Neill PJ, et al. Temporal resolution of idiopathic granulomatous mastitis with resumption of bromocriptine therapy for prolactinoma. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2015;10:8–11.
55. Yu H, Wang Q. Severe idiopathic granulomatous mastitis treated with systemic medication; A case report. *J Int Med Res* [Internet]. 2020;48(1):300060519895685.
56. Li J, McGregor HP. Idiopathic granulomatous mastitis associated with hyperprolactinemia: A nonoperative approach. *Breast J* [Internet]. 2017;23(6):742–4.
57. Calis H, Karabeyoglu SM. Follow-up of granulomatous mastitis with monitoring versus surgery. *Breast Dis* [Internet]. 2017;37(2):69–72.
58. Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, Millar A, Marcus EE, Ganschow PS. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *Breast J* [Internet]. 2014;20(3):258–66.
59. Yabanoğlu H, Çolakoğlu T, Belli S, Aytac HO, Bolat FA, Pourbagher A, et al. A comparative study of conservative versus surgical treatment protocols for 77 patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* [Internet]. 2015;21(4):363–9.
60. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokaç M, Akbaba S, Gurer A, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surg* [Internet]. 2014;14(1)
61. Xiao M, Li S, Tong S. Clinical analysis of treatment with granulomatous lobular mastitis by ultrasonography-guided abscess puncture aspiration or drainage combined with local application of triamcinolone acetonide for 46 cases (in Chinese). *Chin Arch Gen Surg* (Electron Ed). 2019;13(1):30–3.
62. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer* [Internet]. 2012;15(1):119–23.
63. Tan QT, Tay SP, Gudi MA, Nadkarni NV, Lim SH, Chuwa EWL. Granulomatous mastitis and factors associated with recurrence: an 11-year single-centre study of 113 patients in Singapore. *World J Surg*. 2019;43(7):1737–45.

64. Tsai MJ, Huang WC, Wang JT, Wang MY, Lee YH, Lin SW, et al. Factors associated with treatment duration and recurrence rate of complicated mastitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):875–81.
65. Huang Y, Wu H. A retrospective analysis of recurrence risk factors for granulomatous lobular mastitis in 130 patients: more attention should be paid to prolactin level. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):2824–31.
66. Nguyen MH, Molland JG, Kennedy S, Gray TJ, Limaye S. Idiopathic granulomatous mastitis: case series and clinical review. *Intern Med J* [Internet]. 2021;51(11):1791–7.
67. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis. *Breast J* [Internet]. 2016;22(2):224–31.
68. d'Alessandro M, Bergantini L, Perrone A, Cameli P, Cameli M, Prasse A, et al. Serial investigation of Angiotensin-Converting Enzyme in sarcoidosis patients treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;78:58–62.
69. Stouten K, van de Werken M, Tchetverikov I, Saboerali M, Vermeer HJ, Castel R, et al. Extreme elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity: always consider familial ACE hyperactivity. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2014;51(Pt 2):289–93.
70. Gamsky TE, Lum T, Hung-Fan M, Green JA. Cumulative false-positive QuantiFERON-TB interferon- $\gamma$  release assay results. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016;13(5):660–5.
71. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA, et al. Test variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):206–211
72. Mancuso JD, Tribble D, Mazurek GH, Olsen C, Aronson NE, Geiter L, et al. Impact of targeted testing for latent tuberculosis infection using commercially available diagnostics. *Clin Infect Dis.* 2011;53(3):234–244.
73. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release assays: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(9):1267–1276.
74. Freeman et al Freeman CM, Xia BT, Lewis JD, et al: Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am J of Surg* 2017;214:701–706.
75. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, Alavi A, Hemmati H, Esmaeili Delshad MS, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast* [Internet]. 2015;24(4):456–60.

76. Wilson JP, Massoll N, Marshall J, Foss RM, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm. *Am Surg* [Internet]. 2007;73(8):798–802
77. Velidedeoglu M, Umman V, Kilic F, Celik V, Gazioglu E, Hatipoglu E, et al. Correction to: Idiopathic granulomatous mastitis: introducing a diagnostic algorithm based on 5 years of follow-up of 152 cases from Turkey and a review of the literature. *Surg Today* [Internet]. 2023;53(12):1409–10
78. Ivanička V, Kaščák P. Idiopathic granulomatous mastitis. *Ceska Gynekol* [Internet]. 2022;87(5):334–7
79. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, Gharib M. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;125(4):801–7
80. Li S-B, Xiong Y, Han X-R, Liu Z-Y, Lv X-L, Ning P. Pregnancy associated granulomatous mastitis: Clinical characteristics, management, and outcome. *Breastfeed Med* [Internet]. 2021;16(9):759–64.
81. Kornfeld HW, Mitchell KB. Management of idiopathic granulomatous mastitis in lactation: case report and review of the literature. *Int Breastfeed J* [Internet]. 2021;16(1).
82. Awomolo AM, Louis-Jacques A, Crowe S. Idiopathic granulomatous mastitis diagnosed during pregnancy associated with successful breastfeeding experience. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021;14(8):e241232.



## **11. ANEXOS**





## 11. ANEXOS

### 11.1. ANEXO 1: Comité Ético y de Investigación Científica (CEIC)

Para realizar el estudio observacional retrospectivo de revisión de casos con MGI de la primera parte del proyecto y el estudio de cohortes retrospectivo con control histórico de la última parte de la tesis doctoral se recogieron los datos del estudio mediante un protocolo aprobado por el Comité Ético y de Investigación Científica (CEIC) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (CEIC-Hospital Germans Trias i Pujol), Badalona, con código de registro MG-Mastitis Granulomatosa (PI-24-168).

Las pacientes incluidas en el estudio han firmado un consentimiento informado específico (Anexo 3 del apartado 11.3) previa lectura del documento de información para la participación en el estudio (Anexo 2 del apartado 11.2). En este proyecto para realizar los estudios se han utilizado datos retrospectivos de forma anonimizada procedentes de la historia clínica para su descripción, análisis y elaboración de los protocolos.

### 11.2. ANEXO 2: Documento de información para las participantes de los estudios

PROMOTOR	Dra Lidia Blay			
CODI PROTOCOL	MG-Mastitis Granulomatosa			
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dra Lidia Blay			
TELÈFON DE CONTACTE	UPM 934651200 EXTENSIÓ 5518			
CENTRE	Hospital Germans Trias i Pujol			
SERVEI	Cirurgia General			
ADREÇA CENTRE	c/Canyet S/n			
POBLACIÓ	Badalona	CP	08916	PROVÍNCIA barcelona

#### 1. Introducció

Ens adrecem a vostè per informar-lo sobre un estudi d'investigació en el qual se li convida a participar-hi. L'estudi ha estat aprovat per un Comitè d'Ètica de la Investigació. La nostra intenció és que vostè rebí la informació correcta i suficient per tal que pugui decidir si accepta o no participar en aquest estudi. Per a això, llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir. A més, pot consultar amb les persones que consideri oportú

#### 2. Participació voluntària

El convidem a participar en l'estudi perquè ha estat diagnosticat de Mastitis Granulomatosa. Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir NO participar. Si decideix participar, pot canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment,

sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produeixi cap perjudici en la seva atenció mèdica

### **3. Objectiu de l'estudi**

Donat que es tracta d'una malaltia molt poc freqüent al nostre medi (diagnostiquem 2 casos a l'any en el nostre centre) preguem ens permeti recollir les seves dades personals i pròpies de la malaltia, d'una manera anònima i compartir-les en una base de dades multicèntrica per poder ajuntar casos com el seu, poder estudiar i aprendre més de la seva malaltia

### **4. Descripció de l'estudi**

En aquest estudi es recolliran dades personals com l'edat, si té malalties de base o si és fumador/a. També dades de la malaltia i del seu tractament. Es compartiran les dades de forma anònima per poder estudiar aquesta malaltia tan poc freqüent. Es un estudi observacional i descriptiu.

### **5. Activitats de l'estudi. Què pot comportar la seva participació?**

Al ser un estudi és observacional no ha d'implicar més visites o exploracions que les que es farien en la pràctica assistencial. La participació no comportarà cap canvi en el seu tractament ni en la resta de cures mèdiques. El fet de participar permetrà l'accés a la seva història clínica per obtenir dades com les descrites anteriorment, no s'analitzaran noves mostres ni es realitzarà cap tractament diferent. La durada de la participació en l'estudi serà de 10 anys prorrogable al seguiment que es realitzi a cada pacient.

### **6. Riscos i molèsties**

Aquest estudi no implica riscos ni molèsties relatius a les intervencions objecte d'estudi, només accés a les dades per poder registrar i estudiar millor la malaltia.

### **7. Possibles beneficis**

Al tractar-se d'una malaltia tan poc freqüent en el nostre medi, el fet que quedi registrada de manera multicèntrica ens permetrà analitzar la seva incidència i relacionar-la amb factors de risc, així com donar-la a conèixer ja que al tractar-se d'una malaltia autoimmune poc freqüents alguns especialistes poden no conèixer-la i per tant no diagnosticar-la ni tractar-la degudament. La participació en aquest estudi no tindrà cap benefici personal però que la seva participació por beneficiar altres pacients en el futur.

### **8. Despeses i compensació econòmica**

La seva participació en l'estudi no li suposarà cap despesa addicional.

### **9. Qui finança l'estudi?**

L'estudi no disposa de finançament

### **10. Com s'utilitzarà el seu material biològic?**

L'estudi no precisa de material biològic, només és de registre de dades.

### **11. Confidencialitat i protecció de dades**

D'acord amb els articles 6.1.a, 9.2.a del Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i de Consell, de 27 d'abril de 2016, relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa a el tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades (RGPD), li demanem el seu consentiment per a fer servir les seves dades de salut en el marc d'aquest projecte de recerca. Les dades es conservaran en els termes establerts per la legislació aplicable, i mentre siguin necessàries pel desenvolupament d'aquest projecte.

El tractament d'aquestes dades es realitzarà en compliment del RGPD, i la Llei Orgànica 3/2018, de Protecció de Dades i garantia dels drets digitals (LOPD-GDD), i per això li comuniquem que vostè podrà exercir els seus drets d'accés, rectificació, supressió, oposició, limitació del tractament i portabilitat de dades (LOPD-GDD), front l'Institut Català de la Salut com a Responsable del Tractament amb NIF Q-5855029- i domicili a Gran Via de les Corts Catalanes 587, Barcelona, mitjançant l'investigador principal del projecte. Pot contactar amb el Delegat de Protecció de Dades a través de [dpd@ticsalutsocial.cat](mailto:dpd@ticsalutsocial.cat)

L'informem del seu dret a retirar el consentiment per al tractament d'aquestes dades en qualsevol moment mitjançant el investigador principal, així com del seu dret a presentar una reclamació davant de l'Autoritat Catalana de Protecció de Dades front qualsevol actuació del Responsable del Tractament que consideri que vulnera els seus drets.

No es preveuen comunicacions de dades, més enllà de les previstes legalment, i de tercers que hagin d'accedir-hi en la seva condició d'encarregats de tractament. No es preveuen transferències internacionals de dades.

### **12. Contacte en cas de dubtes**

Si durant la seva participació té algun dubte o necessita obtenir més informació, poseu-vos en contacte amb l'investigador de l'estudi en el seu centre, al telèfon que figura a l'encapçalament d'aquest document.



### 11.3. ANEXO 3: Consentimiento informado entregado a las pacientes para participar en los estudios

<b>TÍTOL</b>	Anàlisi diagnòstic i terapèutic de la Mastitis Granulomatosa
<b>PROMOTOR</b>	Dra LidiaBlay
<b>CODI PROTOCOL</b>	MG-Mastitis Granulomatosa

Jo, ..... (Nom i cognoms)

He llegit el full d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut prou informació sobre l'estudi.

He parlat amb: ..... (Nom i cognoms de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

1º quan vulgui

2º sense haver de donar explicacions

3º sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en l'estudi de la següent manera:

1) Permeto el registre de les meves dades de manera anònima

☐ Accepto

☐ NO Accepto

2) Permeto la utilització de les meves dades de manera anònima per realitzar estudis d'avaluació de qualitat, crear un algoritme diagnòstic-terapèutic i pugui ser publicat en revistes científiques indexades

☐ Accepto

☐ No Accepto

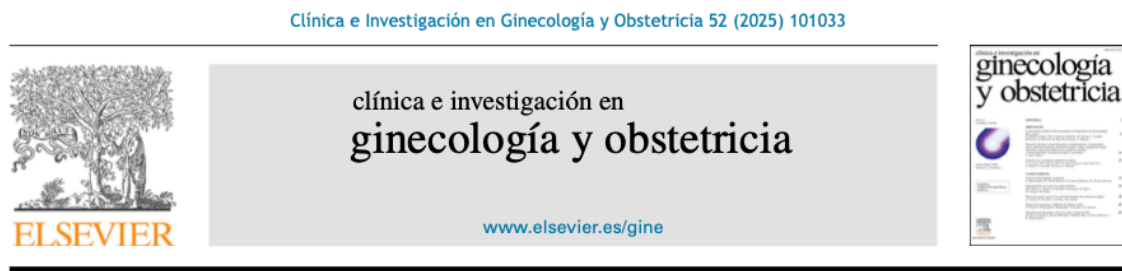
Signatura del pacient	Signatura de l'investigador
Data:	Data:



## 11.4. ANEXO 4. Publicaciones relacionadas con la tesis

### 11.4.1. Publicación 1

López-Vendrell L, Blay L, Pascual I, Rodríguez P, Mariscal A, Luna MA, Rios C, Olivé A, Julián JF, Casafont I. Mastitis granulomatosa: ¿quién, cuándo y cómo? Revisión de 14 casos. Clin Invest Ginecol Obstet. 2025;52(2):101033. Doi: 10.1016/j.gine.2025.101033



#### REVISIÓN DE CONJUNTO

### Mastitis granulomatosa: ¿quién, cuándo y cómo? Revisión de 14 casos



L. López-Vendrell<sup>a,b</sup>, L. Blay<sup>a,\*</sup>, I. Pascual<sup>a</sup>, P. Rodríguez<sup>c</sup>, A. Mariscal<sup>d</sup>, M.A. Luna<sup>e</sup>, C. Rios<sup>e</sup>, A. Olivé<sup>f</sup>, J.F. Julian<sup>a</sup> e I. Casafont-Solé<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Programa de Doctorado del Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas de la Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Radiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 25 de enero de 2025; aceptado el 3 de marzo de 2025

#### PALABRAS CLAVE

Mastitis;  
Mastitis  
granulomatosa;  
Mastitis infecciosa;  
Enfermedades  
mamarias  
inflamatorias  
crónicas;  
Tratamiento  
inmunosupresor;  
Consenso  
multidisciplinar

**Resumen** La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria crónica benigna poco frecuente. El diagnóstico es por exclusión, con confirmación histopatológica. El tratamiento, aunque no está estandarizado, es médico, complementado con drenaje percutáneo y/o tratamiento quirúrgico. Se realiza un estudio observacional retrospectivo de 14 pacientes diagnosticadas de MGI en el Hospital Germans Trias i Pujol entre 2015 y 2020. La edad media fue de 39 años. La presentación clínica más frecuente fue la masa solitaria dolorosa (7/14) mamaria izquierda (8/14). Se observaron factores de riesgo en 12 pacientes (12/14). El tratamiento en 11 pacientes (11/14) fue con prednisona (PDN). Ante la ausencia de remisión clínica, se administró metotrexato (MTX) a 6 pacientes (6/14), y 2 recibieron anti-TNF (2/14) al no responder a PDN ni MTX. Se administraron antibióticos en 8 pacientes (8/14), 6 pacientes requirieron drenaje percutáneo (6/14) y un paciente, cirugía. La MGI es una enfermedad rara que afecta a mujeres jóvenes. El abordaje multidisciplinar y protocolizado permitirá diagnosticarla y tratarla de forma precoz.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lydia.blay@gmail.com](mailto:lydia.blay@gmail.com) (L. Blay).



**KEYWORDS**

Mastitis;  
Granulomatous  
mastitis;  
Infectious mastitis;  
Chronic inflammatory  
breast diseases;  
Immunosuppressive  
therapy;  
Multidisciplinary  
consensus

**Granulomatous mastitis: Who, when and how? Review of 14 cases**

**Abstract** Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare benign chronic inflammatory disease. Diagnosis is by exclusion with histopathological confirmation. Treatment, although not standardized, is medical, complemented with percutaneous drainage and/or surgical treatment. A retrospective observational study of 14 patients diagnosed with IGM at the Germans Trias i Pujol Hospital between 2015 and 2020 was carried out. The average age was 39 years. The most frequent clinical presentation was a solitary painful mass (7/14) in the left breast (8/14). Risk factors were observed in 12 patients (12/14). Treatment in 11 patients (11/14) was with prednisone (PDN). In the absence of clinical remission, methotrexate (MTX) was administered to 6 patients (6/14), and 2 received anti-TNF (2/14) after not responding to PDN or MTX. Antibiotics were administered to 8 patients (8/14), 6 patients required percutaneous drainage (6/14), and 1 patient required surgery. IGM is a rare disease that affects young women. A multidisciplinary and protocolized approach will allow for early diagnosis and treatment.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

**Introducción**

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) o lobulitis granulomatosa es una enfermedad benigna inflamatoria crónica muy poco frecuente que afecta al estroma mamario<sup>1</sup>. Se trata de una entidad poco prevalente, de etiología desconocida, que afecta a mujeres jóvenes.

Habitualmente se presenta antes de los 40 años, y el pico de incidencia se sitúa alrededor de los 30 años. Aunque la etiología de la MGI es desconocida, se proponen tres teorías.

En primer lugar, la referente a que la autoinmunidad tiene un papel importante en el origen, dada la presencia de similitudes con otras enfermedades autoinmunes, la buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides y su frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes<sup>2-4</sup>.

En segundo lugar, se hace referencia a una respuesta inmunitaria local hormonal debida a la extravasación de secreciones lácteas en situaciones de lactancia o de hiperprolactinemia. Esto puede provocar una respuesta similar a la desarrollada ante la presencia de un cuerpo extraño<sup>2,5,6</sup>.

Finalmente, la presencia de un microorganismo que provoque el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Se propone el *Corynebacterium kroppenstedtii*<sup>1-3</sup> como posible microorganismo causante de esta entidad<sup>2,5,6</sup>.

Se identifican diversos factores que podrían predisponer a la aparición de MGI, a saber: ser mujer en edad fértil, ser de etnia no caucásica, la lactancia prolongada, el periodo posparto (6 meses hasta 6 años después), la afectación por *Corynebacterium kroppenstedtii* y *Propionibacterium acnes*<sup>2</sup>, la hiperprolactinemia, tomar fármacos del grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina o anticonceptivos orales, el tabaquismo, la diabetes mellitus o haber recibido un traumatismo previo<sup>4,5</sup>.

En lo que refiere a la presentación clínica, la MGI puede llegar a ser muy variada. Frecuentemente se presenta con hallazgos clínicos y radiológicos sospechosos de malignidad<sup>7,8</sup>, por lo que es importante realizar un correcto

diagnóstico diferencial con el cáncer de mama. Sin embargo, se han descrito algunos aspectos que parecen ser más frecuentes en las pacientes con MGI. Esta patología suele presentarse en forma de masa solitaria única, dolorosa, periférica y unilateral con predominio de localización en el cuadrante superior interno de la mama izquierda. Pueden aparecer múltiples áreas inflamatorias alrededor de la masa que provoquen sensación de aumento del tamaño mamario. La lesión puede acompañarse de adenopatías en un 15% de las pacientes. En aquellos casos en los que la enfermedad es larvada, pueden aparecer microabscesos, retracción del pezón, ulceración de la piel y trayectos fistulosos<sup>6-9</sup> (fig. 1).

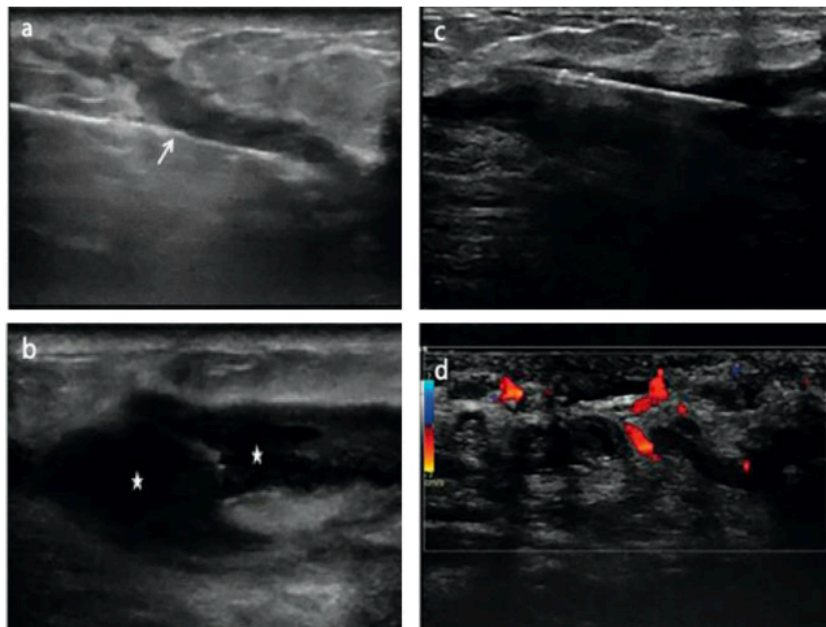
El diagnóstico de la MGI suele ser por exclusión. La prueba inicial que debe realizarse es una ecografía mamaria en la que se objetivarán una serie de signos radiológicos; el más típico será la presencia de imágenes hipocogénicas parcheadas heterogéneas, de contornos irregulares con prolongaciones tubulares con extensión y fistulización cutánea<sup>6,8,10,11</sup> (fig. 2). Aun así, el diagnóstico definitivo es anatomopatológico, por lo que siempre se deberá confirmar histopatológicamente mediante una biopsia percutánea guiada por ecografía. La biopsia permitirá excluir procesos neoplásicos y lesiones granulomatosas (sarcoidosis, infecciones, reacción a cuerpo extraño...). En la biopsia se observarán granulomas no caseificantes con patrón lobulocéntrico e infiltrado linfohistiocitario con células gigantes multinucleadas sin agente etiológico identificable con técnicas histoquímicas (PAS-diestasa, grocott, Ziehl-Neelsen, Fité-Faraco, Gram...) (fig. 3)<sup>12</sup>.

Además, los cultivos para micobacterias y hongos son negativos.

A continuación se presenta una serie de 14 pacientes con MGI diagnosticadas en nuestro centro. Los objetivos de este estudio son revisar las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de esta patología, así como el tratamiento y el diagnóstico.



**Figura 1** Imagen sobre las características clínicas de MGI. a) paciente con lesiones ulcerosas y trayectos fistulosos; b) paciente con lesiones ulcerosas.  
Fuente: Yin et al.<sup>9</sup>.



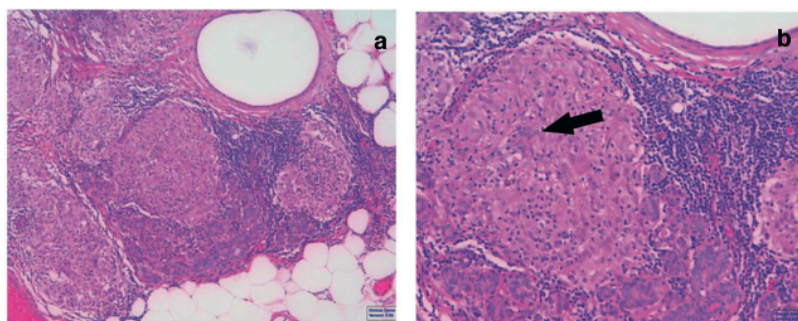
**Figura 2** Imágenes ecográficas de MGI. a) masa tubular hipoeogénica (marcada con flecha); b) zonas necróticas (estrellas); c) engrosamiento mural; d) aumento de vascularización objetivado en el Doppler.  
Fuente: Durur-Subasi<sup>10</sup>.

### Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas de MGI en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2015 y 2020. El criterio de inclusión fue una histopatología característica de esta enfermedad. No se excluyó ninguna paciente del estudio.

Se recogieron las siguientes variables: edad, género, etnia, número de brotes, localización mamaria, presencia

de factores de riesgo para MGI, haber realizado lactancia materna, clasificación TPAL (*term, preterm, abortion, living*) durante la gestación, infección por *Corynebacterium kroppenstedtii*, datos sugestivos en ecografía (colecciones intramamarias, engrosamiento cutáneo, masa hipoeoica solitaria, presencia de fistulas, lesiones multifocales), la clasificación BIRADS de los hallazgos radiológicos, datos analíticos, tipo de tratamiento recibido y duración del mismo, requerimiento de drenaje o tratamiento quirúrgico, y haber requerido ingresos.



**Figura 3** Imagen de anatomía patológica de MGI. Muestra con tinción de hematoxilina-eosina. Se observa granuloma no caseificante formado por linfocitos, histiocitos y células gigantes (flecha). a) visualización de la muestra general a menor aumento; b) imagen centrada en el granuloma a mayor aumento.

Fuente: Wolfrum et al.<sup>12</sup>.

## Resultados

Se incluyeron 14 pacientes diagnosticadas anatomopatológicamente de MGI, todas ellas del género femenino, con una edad media al diagnóstico de 39 años (25-60). Siete pacientes (7/14) eran de etnia latinoamericana. Nueve pacientes (9/14) solo presentaron un brote de MGI, mientras que 5 pacientes (5/14) presentaron recurrencias. En 8 pacientes (8/14) la localización en la mama izquierda (MI) fue la más frecuente. En lo que refiere a la localización intramamaria, en la MI la región más frecuentemente afectada fue la unión de cuadrantes internos. En cambio, en la mama derecha (MD) no se observó predominio por ninguna región mamaria concreta (tabla 1).

En lo que respecta a los factores de riesgo descritos, se observó su presencia en 12 pacientes (12/14), siendo el más habitual la gestación reciente. La infección por *Corynebacterium kroppenstedtii* solo se observó en dos pacientes (2/14).

En cuanto a los hallazgos radiológicos, se observó presencia de signos sugestivos de MGI en 13 pacientes (13/14) (tabla 2). Algunas de las pacientes presentaron varios signos radiológicos sugestivos de MGI. Solo hubo 1 paciente que no presentó ningún signo radiológico sugestivo de MGI.

El signo más frecuente fue la presencia de masa solitaria hipoeoica (7/14). Respecto a la clasificación BIRADS, la más frecuente fue la 3 (7/14), correspondiente con hallazgos probablemente benignos pero con un 2% de riesgo de malignidad, por lo que en nuestro centro se decidió la realización de una biopsia mamaria.

Las pacientes acudieron a consultas de Reumatología con diagnóstico anatomopatológico confirmado, con lo que se observó que en la mayoría no se disponía de un estudio correcto reumatológico para descartar secundarismo.

El tratamiento más utilizado y que se aplicó en 11 pacientes (11/14) fue la prednisona (PDN), con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día. Las 3 pacientes restantes no se trataron con PDN por diferentes motivos: dos de ellas no acudieron a la visita tras la biopsia con pérdida de su seguimiento, y la otra paciente rechazó realizar tratamiento con PDN y no acudió a controles para valorar su evolución. De las 11 pacientes tra-

**Tabla 1** Resultados clínicos (etnia, número de brotes y localización de la MGI)

n = 14		
Etnia	Gitana	1
	Asiática	1
	Latina	7
	Caucásica	3
	Africana	1
	Árabe	1
Número de brotes	1	9
	2	3
	3	1
	4	1
Lateralidad	Bilateral	2
	Mama derecha	4
	Mama izquierda	8
Localización intramamaria		
Mama derecha	UCI	2
	CSE	1
	Periareolar	1
	UCE	2
	CSI	1
	UCS	1
Mama izquierda	UCI	6
	CSI	2
	CII	1
	CIE	1
	UCE	2
	Retroareolar	1

CIE: cuadrante inferior externo; CII: cuadrante inferior interno; CSE: cuadrante superior externo; CSI: cuadrante superior interno; UCE: unión de cuadrantes externo; UCI: unión de cuadrantes internos; UCS: unión de cuadrantes superiores.

tadas con PDN, no se obtuvo respuesta en 6 de ellas; por este motivo se inició tratamiento inmunosupresor con metotrexato (MTX) (6/14). El anti-TNF se administró en 2 pacientes (2/14) que no mejoraron pese a la administración de PDN y MTX.



**Tabla 2** Resultados sobre los signos radiológicos característicos de MGI identificados

Signos radiológicos sugestivos	n = 14
Ninguno	1
Colecciones	5
Engrosamiento cutáneo	2
Masa solitaria hipocogénica	7
Fístula	1
Multifocalidad	2

**Tabla 3** Resultados sobre el tipo de tratamiento aplicado en los diferentes casos

		n = 14
Prednisona	Sí	11
	No	3
MTX	Sí	6
	No	8
Anti-TNF	Sí	2
	No	12
Antibioterapia	No	6
	Amoxicilina-ácido clavulánico	4
	Clindamicina	4
Requerimiento de drenaje	Sí	6
	No	8
Tratamiento quirúrgico: mastectomía	Sí	1
	No	13

En lo referente al tratamiento antibiótico, se prescribió en 8 pacientes (8/14). En 4 pacientes (4/14) se administró amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, mientras que en otras 4 pacientes (4/14) se administró clindamicina 300 mg cada 6 horas debido a diferentes causas, entre ellas la alergia a las penicilinas.

En 6 pacientes (6/14) se realizó drenaje con punción, mientras que el tratamiento quirúrgico fue necesario en una paciente (1/14). En este caso se propuso la realización de una mastectomía, y se indicó debido a la falta de respuesta al tratamiento médico (tabla 3).

## Discusión

En la revisión realizada en nuestro estudio se describe una serie de 14 casos de pacientes diagnosticadas de MGI.

Se ha observado como la totalidad de los casos son pacientes de género femenino con una edad media de 39 años en el momento del diagnóstico. Se ha identificado una mayor incidencia de MGI en pacientes de etnia latinoamericana, igual que describe el estudio de Guio Ávila et al.<sup>1</sup>. Respecto a la presentación clínica, 9 de las pacientes solo presentaron un brote de MGI en forma de masa solitaria única, dolorosa, periférica y unilateral con predominio de localización en el cuadrante superior interno de la mama

izquierda, tal y como se describe también en otros trabajos de la literatura actual<sup>1,7</sup>.

Aunque en nuestro trabajo es poco frecuente, destaca la presencia de 2 casos en los que aparece concomitantemente el brote de MGI con la presencia de *Corynebacterium kroppenstedtii*, también descrito en múltiples trabajos<sup>1,2,11</sup>.

En cuanto al diagnóstico, es de exclusión. Suele iniciarse con la realización de una ecografía mamaria. La forma más habitual de presentación radiológica de la MGI es simulando malignidad; aun así, en nuestra revisión se observó que la clasificación BIRADS 3 fue la más frecuente. En el trabajo de Durur-Subasi<sup>10</sup> se describen determinados signos ecográficos, como la presencia de un nódulo único irregular con contenido heterogéneo y estructuras tubulares internas hipocóicas como signos sugestivos de MGI. Pero estas lesiones vistas por ecografía deberán biopsiarse siempre para poder llegar al diagnóstico definitivo.

Referente al tratamiento, en nuestra serie se basó en el uso de corticoides sistémicos como terapia inicial a dosis de 0,5 mg/kg/24 horas durante un mes, y posteriormente se retiraron con pauta descendente. Ante la falta de respuesta a los corticoides, o en caso de recurrencias, se decidió administrar a las pacientes MTX, igual que en el estudio de Benson y Dumitru<sup>13</sup>, donde se describía el uso de corticoides como terapia única, obteniendo buenos resultados de remisión de la enfermedad, así como también el uso del MTX en caso de pacientes resistentes a los corticoides o bien en caso de recurrencias.

En la literatura revisada<sup>14-16</sup>, el uso del MTX como tratamiento de la MGI se describe también como fármaco indicado en diferentes circunstancias. En primer lugar, se propone su uso en aquellos pacientes no candidatos a cirugía y aquellos que presentan recurrencia tras haber realizado tratamiento con corticoides en el primer brote<sup>13,17</sup>. Hay trabajos, como el de Postolova et al.<sup>16</sup>, en el que se propone como único tratamiento, ya que en los datos analizados no observan diferencias en el tratamiento de las recurrencias entre aquellos pacientes que han recibido tratamiento previo con corticoides y entre aquellos que no<sup>7,14</sup>.

En nuestro centro, los anti-TNF se reservaron para aquellas pacientes que presentaban recurrencias pese haber recibido tratamiento con corticoides y MTX. La introducción de este tipo de fármacos inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo (MMF) para tratar la MGI se describe en el trabajo de Xia et al.<sup>4</sup>, en el que se reserva su uso en aquellos pacientes que presentan recurrencia pese al tratamiento con MTX y corticoides. Se describe una mayor reaparición de la clínica si se retrasa el tratamiento con MMF en caso de rebrote<sup>4</sup>.

Finalmente cabe destacar los hallazgos del estudio de Konan et al.<sup>17</sup>, en el que se propone el uso de corticoides junto con inmunosupresores (IS), en este caso administrando azatioprina (AZA) y observándose un 71% de remisión completa, y además permitiendo disminuir la dosis de corticoides administrada.

En esta serie analizada no se optó por el tratamiento corticoideo tópico, ya que se ha demostrado una menor respuesta en caso de enfermedad extendida y falta de reso-

lución de los abscesos respecto el tratamiento sistémico, tal y como se describe en el estudio de Çetin et al.<sup>11</sup>, en el que se realiza una comparación entre ambas vías de administración.

En nuestra revisión, el uso de antibióticos se reservó para aquellos casos de MGI en los que se observaba sobreinfección de las lesiones, o bien en la primera valoración, al orientar la patología como probable mastitis de origen infeccioso.

El tratamiento quirúrgico se ha propuesto en diferentes estudios, como el de Benson y Dumitru<sup>13</sup> y el de Wang et al.<sup>14</sup>, donde se planteaban como forma de tratar las lesiones pequeñas por MGI realizando resección quirúrgica y añadiendo posteriormente corticoides con el fin de asegurar márgenes libres y evitar recurrencias. Este tipo de tratamiento no se describió en nuestra revisión de casos, puesto que la cirugía se reservó para casos en los que el tratamiento médico no fue eficaz.

En el estudio de Benson y Dumitru<sup>13</sup> se menciona los fármacos inhibidores de la prolactina, siendo una alternativa más a tener en cuenta para las recurrencias y en aquellos pacientes que no responden ni a los corticoides ni al MTX.

Tal y como se describe en la literatura<sup>18</sup>, de momento no existe un protocolo de tratamiento estándar para tratar la MGI. Por esta razón se observa una gran necesidad de protocolizar dicho tratamiento, así como también de identificar a las pacientes de la manera más precoz para poder tratarlas lo antes posible y evitar las complicaciones que puede conllevar esta enfermedad. También se observa la necesidad de realizar un seguimiento activo y de nuevo, protocolizado para poder ir ajustando bien el tratamiento e identificar las recurrencias lo antes posible.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron las siguientes: en primer lugar, se trataba de un estudio monocéntrico; en segundo lugar, se trataba de un estudio observacional retrospectivo, y en tercer lugar, se basaba en una muestra pequeña, dado que se trata de una patología muy poco prevalente.

## Conclusión

En los 5 años analizados se han diagnosticado 14 casos de MGI, todas ellas mujeres jóvenes con una gestación reciente como factor de riesgo más frecuente y con buena respuesta al tratamiento médico en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en la actualidad no existen protocolos diagnósticos ni terapéuticos establecidos que permitan un tratamiento ni un diagnóstico precoces.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ningún organismo de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Disponibilidad de los datos

Los datos clínicos se almacenan en el sistema informático de nuestro hospital.

## Contribución de los autores

Laura López-Vendrell y Lidia Blay redactaron el manuscrito. Paula Rodríguez, Iciar Pascual, Miguel Ángel Luna, Christian Ríos, Antonio Mariscal, Alejandro Olivé y Joan Francesc Julian participaron en el diseño del manuscrito. Ivette Casafont editó el manuscrito final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Guio Ávila J, Cruz Rueda A, Pérez Morón J. Mastitis granulomatosa: presentación clínica, imagenológica e histológica. Serie de casos. *Repert Med Cir.* 2016;25:235–40.
- Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Int J Infect Dis.* 2016;48:33–9.
- Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G. Cirugía de la mama. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2017.
- Xia FD, Ly A, Smith GP. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatology Online J.* 2017;23:13030.
- Karyn Hartz MD, Amy Ly MD, Gideon Smith MDPH. Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis.* 2019;103:38–42. PMID: 30758334.
- Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez P, Galindo Fernández P, Parrilla Paricio P. Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cir Esp.* 2018;96:177–8.
- Pérez-Badillo MP, Villaseñor-Navarro Y, Pérez-Zúñiga I, Pavón-Hernández C, Cruz-Morales R, Aguilar-Cortázar L. Mastitis granulomatosa idiopática: la gran imitadora del cáncer de mama. *GAMO.* 2012;11.:235–8.
- Sanint J, Mariscal Martínez A, Julián Ibáñez J, Olivé Marqués A. Mastitis granulomatosa peribulillar idiopática: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Med Clin (Barc).* 2015;144:528.
- Yin Y, Liu X, Meng Q, Han X, Zhang H, Lv Y. Idiopathic granulomatous mastitis: Etiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment. *J Invest Surg.* 2022;35:709–20.
- Durur-Subasi I. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. *Eurasian J Med.* 2019;51:293–7.
- Çetin K, Sıkar H, Göret N, Rona G, Barışık N, Küçük H, et al. Comparison of topical systemic, and combined therapy with steroids on idiopathic granulomatous mastitis: A prospective randomized study. *World J Surg.* 2019;43:2865–73.
- Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous mastitis: A therapeutic and diagnostic challenge. *Breast Care (Basel).* 2018;13:413–8.
- Benson J, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: Presentation, investigation and management. *Future Oncol.* 2016;12:1381–94.
- Wang C, Lin Y, Zhou Y, Sun Q. Novel paradigm for treating idiopathic granulomatous mastitis. *J Invest Surg.* 2021;34:816–7.
- Haddad M, Sheybani F, Arian M, Gharib M. Methotrexate-based regimen as initial treatment of patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2019;26:325–7.

16. Postolova A, Troxell M, Wapnir I, Genovese M. Methotrexate in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *J Rheumatol.* 2019;47:924–7.
17. Konan A, Kalyoncu U, Dogan I, Kiliç Y, Karakoç D, Akdogan A, et al. Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis. *Breast Care.* 2012;7:297–301.
18. Pluguez-Turull C, Nanyes J, Quintero C, Alizai H, Mais D, Kist K, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics.* 2018;38:330–56.



## 11.4.2. Publicación 2

López-Vendrell L, Blay L, Rodríguez P, Pascual I, Luna MÁ, Rios C, Mariscal A, Olivé A, Julián JF, Casafont I. Consenso multidisciplinar de mastitis granulomatosa: algoritmo diagnóstico y terapéutico. Clin Invest Ginecol Obstet. 2024;51(3):100954. doi: 10.1016/j.gine.2024.100954

Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 51 (2024) 100954



clínica e investigación en  
ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



### REVISIÓN DE CONJUNTO

## Consenso multidisciplinar de mastitis granulomatosa: algoritmo diagnóstico y terapéutico



L. López-Vendrell<sup>a,b</sup>, L. Blay<sup>a,\*</sup>, P. Rodríguez<sup>c</sup>, I. Pascual<sup>a</sup>, M.Á. Luna<sup>d</sup>, C. Rios<sup>d</sup>, A. Mariscal<sup>e</sup>, A. Olivé<sup>f</sup>, J.F. Julian<sup>a</sup> e I. Casafont<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Programa de Doctorado del Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas de la Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

<sup>c</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Radiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 2 de febrero de 2024; aceptado el 20 de febrero de 2024

### PALABRAS CLAVE

Mastitis;  
Mastitis  
granulomatosa;  
Mastitis infecciosa;  
Enfermedades  
mamarias  
inflamatorias  
crónicas;  
Tratamiento  
inmunosupresor;  
Consenso  
multidisciplinar

**Resumen** La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria crónica benigna que afecta al estroma mamario. El diagnóstico es por exclusión y requiere confirmación histopatológica, ya que su presentación clínica y radiológica puede simular un carcinoma de mama. El tratamiento es principalmente médico, complementado con drenaje percutáneo y en última instancia quirúrgico.

Aunque se trata de una enfermedad benigna, puede provocar un importante deterioro de la calidad de vida. Debido a su naturaleza, requiere un enfoque multidisciplinar. Es necesario protocolizar el manejo de esta entidad tanto para establecer el diagnóstico como para iniciar el tratamiento adecuado de forma precoz y evitar su evolución a fases avanzadas.

El objetivo de este trabajo es estandarizar el diagnóstico y tratamiento de la MGI desde un abordaje multidisciplinar tras consenso médico. Se describe el algoritmo diagnóstico teniendo en cuenta factores de riesgo de MGI, signos radiológicos típicos para poder realizar una detección precoz ante casos de sospecha y asegurar posteriormente un tratamiento precoz que se describe en el siguiente algoritmo referente al tratamiento. También se hace referencia a un circuito de seguimiento concreto.

Se proponen estos algoritmos diagnóstico-terapéuticos multidisciplinarios para dar a conocer y estandarizar el abordaje de esta enfermedad poco frecuente, acelerando su diagnóstico y optimizando su tratamiento.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lydia.blay@gmail.com](mailto:lydia.blay@gmail.com) (L. Blay).



KEYWORDS

Mastitis;  
Granulomatous  
mastitis;  
Infectious mastitis;  
Chronic inflammatory  
breast diseases;  
Immunosuppressive  
therapy;  
Multidisciplinary  
consensus

Multidisciplinary consensus on granulomatous mastitis: Diagnostic and treatment algorithm

**Abstract** Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a benign chronic inflammatory disease affecting the breast stroma. Diagnosis is by exclusion and requires histopathological confirmation, as its clinical and radiological presentation may be similar to breast carcinoma. Treatment is mainly medical, complemented by percutaneous drainage and ultimately surgical.

Although it is a benign pathology, it can cause significant impairment of quality of life. Due to its nature, it requires a multidisciplinary approach. It is necessary to protocolise the management of this entity both to establish the diagnosis and to initiate appropriate treatment early and prevent progression to advanced stages.

The aim of this work is to standardise the diagnosis and treatment of IGM from a multidisciplinary approach following medical consensus. The diagnostic algorithm is described, considering risk factors for IGM, typical radiological signs in order to be able to detect suspected cases early and subsequently ensure early treatment, which is described in the following algorithm for treatment. We also describe a specific follow-up circuit.

These multidisciplinary diagnostic-therapeutic algorithms are proposed to raise awareness and standardise the approach to this rare disease, accelerating its diagnosis and optimising its treatment.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Antecedentes

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad poco frecuente que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por una afectación del estroma mamario<sup>1</sup> y es de etiología desconocida.

Se han identificado una serie de factores de riesgo que podrían estar relacionados con la aparición de esta enfermedad<sup>2,3</sup> (tabla 1).

En lo que refiere a la presentación clínica, puede llegar a ser muy variada. Frecuentemente se presenta con hallazgos clínicos y radiológicos sospechosos de malignidad<sup>4,5</sup> por lo que es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial con el cáncer de mama.

En cuanto a la clínica, suele presentarse en forma de masa solitaria única, dolorosa, periférica y unilateral con predominio de localización en el cuadrante superior interno de la mama izquierda.

El diagnóstico de la MGI será de exclusión. La prueba inicial que debe realizarse es una ecografía mamaria en la que se objetivarán una serie de signos radiológicos

Tabla 2 Signos ecográficos indicativos de MGI

Nódulo único
Masa hipoecoica irregular
Nódulo con contenido heterogéneo
Estructuras tubulares internas hipoecoicas
Multifocalidad
Fístulas

como la presencia de imágenes hipoecogénicas parcheadas heterogéneas, de contornos irregulares, con prolongaciones tubulares con extensión y fistulización cutánea (tabla 2)<sup>4-8</sup>. Aunque existan estos signos radiológicos más típicos el diagnóstico definitivo es anatomopatológico, por lo que siempre se deberá confirmar histopatológicamente mediante una biopsia percutánea guiada por ecografía. En la biopsia se observarán granulomas necrosantes con patrón lobulocéntrico e infiltrado linfohistiocitario con células gigantes multinucleadas sin agente etiológico identificable con técnicas histoquímicas (PAS-diestasa, grocott, Ziehl-Neelsen, Fité-Faraco, Gram, etc.)<sup>9</sup>. Además, los cultivos para micobacterias y hongos deberán ser negativos.

El tratamiento de la MGI es motivo de discusión en la actualidad. Incluye inicialmente el uso de corticoides y en caso de falta de respuesta a estos fármacos se abre un amplio abanico de opciones que pueden incluir el uso de inmunosupresores como el metotrexato (MTX) o el micofenolato de mofetilo (MMF), anti-TNF como el infliximab (IFX) e incluso, si no se objetiva respuesta al tratamiento conservador, se plantea el tratamiento quirúrgico realizando una mastectomía de la mama afectada<sup>10,11</sup>.

Tras revisar la literatura se identifica un importante retraso en el diagnóstico de las pacientes afectadas de MGI, lo cual implica como consecuencia un retraso en el inicio del

Tabla 1 Factores de riesgo de MGI

Mujeres jóvenes
Lactancia materna
Posparto
No caucásicas
Fumadoras
Anticonceptivos orales
Hiperprolactinemia
Obesidad
Diabetes
Traumatismo mamario previo

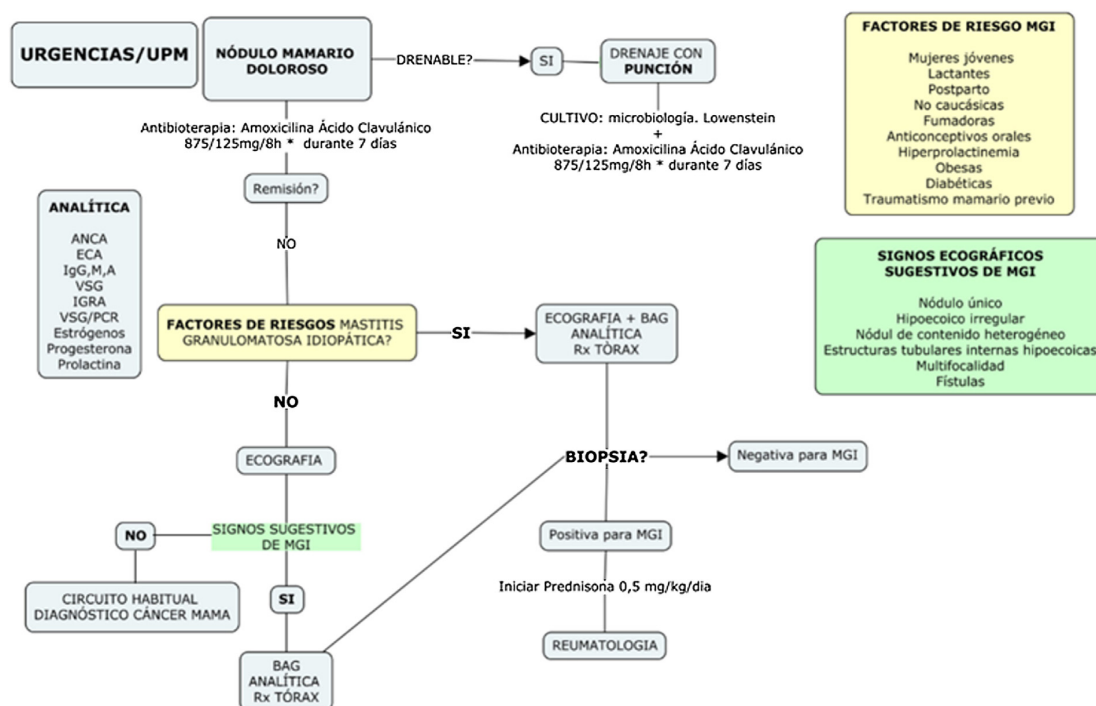


Figura 1 Algoritmo diagnóstico.

tratamiento y aparición precoz de complicaciones. También se ha objetivado la ausencia de un esquema de tratamiento protocolizado efectivo ni de seguimiento.

Dada la identificación de estas limitaciones, así como la falta de diagnóstico precoz de las pacientes con MGI, surge la necesidad de realizar un protocolo diagnóstico y terapéutico eficaz que permita poder aportar un tratamiento adecuado a las pacientes tras haberlas diagnosticado previamente de manera más precoz.

También se deberá realizar hincapié en la necesidad de realizar un seguimiento activo y protocolizado para poder ir ajustando el tratamiento e identificar las recurrencias lo antes posible.

El objetivo de este trabajo es estandarizar el diagnóstico y tratamiento de la MGI desde un abordaje multidisciplinar.

## Material y métodos

A raíz de las necesidades objetivadas en cuanto al diagnóstico, el tratamiento y el manejo de la MGI se plantea y estructura un algoritmo diagnóstico terapéutico obtenido de un consenso multidisciplinar formado por cirujanos generales y ginecólogos especialistas en cirugía mamaria, radiólogos especializados en enfermedad mamaria, reumatólogos y anatomopatólogos especialistas en enfermedad mamaria.

## Resultados

El algoritmo diagnóstico propuesto (fig. 1) tiene un punto de partida en el momento en que la paciente acude a

urgencias o a consultas externas de la Unidad de Patología Mamaria con un nódulo mamario único y doloroso. La mastitis infecciosa es más frecuente que la MGI, por lo que de manera inicial se debe orientar como si se tratara de una infección. En caso de tumoración por abscesificación dolorosa y a tensión se podrá realizar una punción evacuadora directa (si es superficial) o por control ecográfico (si es profunda) en el momento del diagnóstico para enviar muestra a Anatomía Patológica o si aparece/persiste a lo largo del seguimiento como opción de mejoría clínica del dolor. La evacuación debe realizarse siempre por punción y nunca mediante incisiones. Se remitirá el material purulento al laboratorio para citologías y cultivo y se iniciará tratamiento antibiótico.

En caso de no ser necesario el drenaje, se iniciará igualmente antibioterapia con amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 875/125 mg vía oral (vo) cada 8 h durante 7 días. En caso de alergia a la penicilina, el tratamiento antibiótico empírico inicial será con clindamicina 300 mg/6 h vo. Si no hay remisión del cuadro tras cumplir con el tratamiento antibiótico, se deberá sospechar una MGI, por lo que se planteará la presencia o ausencia de factores de riesgo indicativos de MGI (tabla 1). En caso afirmativo se solicitará una ecografía mamaria con biopsia, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax. En caso de que la histología sea compatible con MGI y se hayan descartado otras enfermedades, se iniciará tratamiento con prednisona (PDN) 0,5 mg/kg al día y a continuación se derivará a la paciente a consultas externas de Reumatología. En el caso de que no hubiera factores de riesgo de MGI se solicitaría únicamente una ecografía mamaria para estudio de dicho nódulo. En caso de que se observaran signos indicativos de MGI (tabla 2) se solicita-

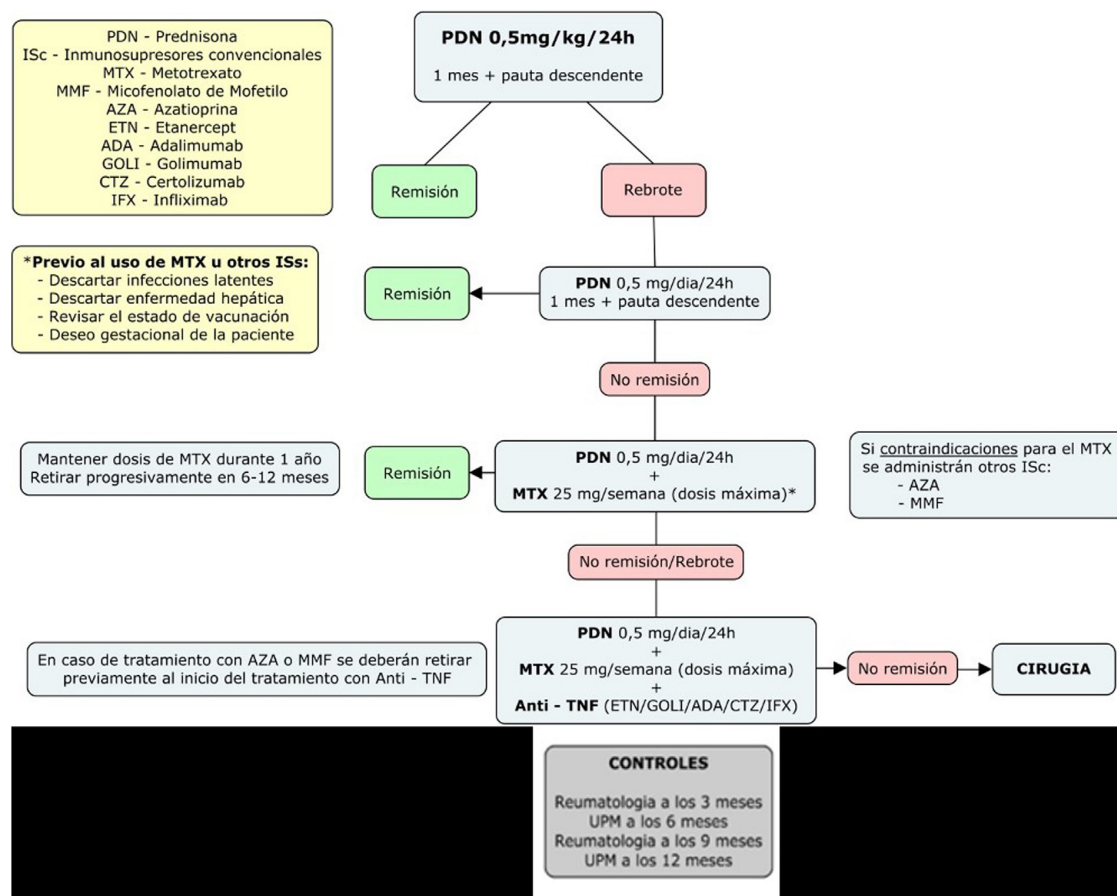


Figura 2 Algoritmo terapéutico.

rían la biopsia y las pruebas complementarias mencionadas anteriormente.

En el algoritmo terapéutico propuesto (fig. 2) se iniciará el tratamiento con la administración de PDN 0,5 mg/kg/24h durante un mes y, posteriormente, se iniciará su retirada con una pauta descendente.

En caso de recurrencia, se reiniciará la dosis de PDN previa que controló bien el brote y se deberá mantener durante un mes y retirar en la pauta descendente descrita.

Si pese a ello persiste la enfermedad activa, se añadirá a la PDN tratamiento inmunosupresor con MTX en escalada rápida hasta dosis máxima de 25 mg/semana, siempre con rescate de ácido fólico 5 mg. Previamente a ello, se deberá realizar un estudio para descartar infecciones latentes y enfermedad hepática, así como revisar el estado de vacunación de la paciente. Dado el predominio de la etnia latina, habrá que descartar infecciones importadas antes de iniciar el tratamiento (*Strongyloides* spp. y *Trypanosoma cruzi*). También hay que tener en cuenta que la mayoría de las pacientes se encuentra en edad gestacional y que el MTX es teratogénico, por lo que habrá que indagar especialmente sobre el deseo gestacional de la paciente. En caso de remisión se deberá mantener la dosis de MTX un año y se deberá ir retirando progresivamente en 6-12 meses. En caso de contraindicación del MTX se podrán administrar otros inmu-

nosupresores convencionales (ISc) tales como azatioprina y MMF, teniendo en cuenta las mismas medidas ya especificadas previamente. En caso de recurrencia y tras haber administrado PDN e ISc, se iniciará tratamiento biológico con antagonistas del TNF-alfa. Se incluyen etanercept, adalimumab, IFX, golimumab o el certolizumab en caso de que la paciente exprese deseo gestacional o esté gestando. Una vez controladas las manifestaciones clínicas se optimizará el tratamiento en función de los síntomas hasta la retirada del tratamiento.

Se considerará añadir tratamiento antibiótico siempre de forma concomitante al tratamiento inmunomodulador únicamente en aquellas situaciones en las que se evidencie la presencia de una sobreinfección bacteriana. El tratamiento antibiótico de elección empírico, previa obtención de muestra para cultivo bacteriano, será amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg vo cada 8 h durante 7 días. Una vez se obtenga el resultado del cultivo, se ajustará el tratamiento al microorganismo y antibiograma obtenido. En caso de alergia a la penicilina, el tratamiento antibiótico empírico inicial será con clindamicina 300 mg/6 h vo.

Tras el diagnóstico de la paciente y el inicio del tratamiento, se realizarán controles alternos cada 3 meses en consultas de Reumatología y en consultas externas de la Unidad de Patología Mamaria.

## Conclusiones

Se proponen estos algoritmos diagnóstico-terapéuticos multidisciplinarios para dar a conocer y estandarizar el abordaje de esta enfermedad poco frecuente, acelerando su diagnóstico y optimizando su tratamiento.

## Autoría

Contribuciones de los autores: Laura López-Vendrell y Lidia Blay redactaron el manuscrito. Paula Rodríguez, Iciar Pascual, Miguel Ángel Luna, Christian Rios, Antonio Mariscal, Alejandro Olivé y Joan Francesc Julian participaron en el diseño del manuscrito. Ivette Casafont editó el manuscrito final.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ningún organismo de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Disponibilidad de los datos

Los autores declaran que todos los datos utilizados y analizados en la investigación se almacenan en el sistema informático del centro de estudio y estarán disponibles y sin restricciones de acceso.

## Disponibilidad de códigos

No aplicable.

## Bibliografía

1. Guio Ávila J, Cruz Rueda Á, Pérez Morón J. Mastitis granulomatosa: presentación clínica, imagenológica e histológica. Serie de casos. *Repert med Cir.* 2016;25:235–40.
2. Di Xia, Fan Ly, Amy Smith, Gideon P. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatology Online J.* 2017;23:8.
3. Karyn Haitz MD, Amy Ly MD, Gideon Smith MD PhD. Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis.* 2019;103:38–42. PMID: 30758334.
4. Pluguez-Turull C, Nanyes J, Quintero C, Alizai H, Mais D, Kist K, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics.* 2018;38:330–56.
5. Grover H, Grover S, Goyal P, Hegde R, Gupta S, Malhotra S, et al. Clinical and imaging features of idiopathic granulomatous mastitis —The diagnostic challenges and a brief review. *Clin Imaging.* 2021;69:126–32.
6. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez P, Galindo Fernández P, Parrilla Paricio P. Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cir Esp.* 2018;96:177–8.
7. Martha Patricia Pérez-Badillo MP:, Yolanda Villaseñor-Navarro Y, Irma Pérez-Zúñiga I, Cecilia Pavón-Hernández C, Roberto Cruz-Morales R, Aguilar-Cortázar L. Mastitis granulomatosa idiopática: la gran imitadora del cáncer de mama. *GAMO.* 2012:238–45.
8. Sanint J, Mariscal Martínez A, Julián Ibáñez J, Olivé Marqués A. Mastitis granulomatosa peribulillar idiopática: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Med Clin (Barc).* 2015;144:528.
9. Benson J, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: Presentation, investigation and management. *Future Oncol.* 2016;12:1381–94.
10. Çetin K, Sıkar H, Göret N, Rona G, Barışık N, Küçük H, et al. Comparison of topical systemic, and combined therapy with steroids on idiopathic granulomatous mastitis: A prospective randomized study. *World J Surg.* 2019;43:2865–73.
11. Wang C, Lin Y, Zhou Y, Sun Q. Novel paradigm for treating idiopathic granulomatous mastitis. *J Invest Surg.* 2020;34:816–7.