

Z. Rivera y col
Vol 13 N° 25, 2023

Antes Después Antes Después

“El mejor reconocimiento que se le puede hacer a un trabajo científico es su lectura”
G.Velazco.



**VIGENCIA DEL CASO CLÍNICO EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA
ACTUAL**

RELEVANCE OF THE CLINICAL CASE IN CURRENT DENTAL PRACTICE

Oscar Alberto Morales¹

1. Grupo de Investigación GEODE. Facultad de Odontología Universidad de Los Andes.

Mérida Venezuela.

Email: geode.ula@gmail.com

El caso clínico (CC) tiene múltiples denominaciones en el ámbito académico, editorial y profesional odontológico: Reporte de caso, Reporte de caso clínico, Estudio de un caso, Historia de caso, Nota clínica, Descripción de un caso, A propósito de un caso, o, sencillamente, indicando que se trata de un paciente. Independientemente del término que se utilice, es un tipo de artículo modesto, peor ampliamente utilizado y publicado.

Al considerar el papel que ha tenido el caso clínico en el desarrollo de las ciencias de la salud en general y la odontología en particular, se puede afirmar que es un tipo de artículo incomprendido. Además, suele ser

subestimado, mal empleado, vilipendiado e, injustamente, criticado por aportar evidencia poco confiable, de bajo nivel y obtenida de muestras muy pequeñas, presentar sesgo, perjuicio y carecer de control para evitar los efectos al azar. Precisamente, su naturaleza y características advierten esas carencias y las asumen como ventajas.

Sin embargo, el CC es una de las formas de comunicación científica más antiguas en nuestro ámbito y una de las publicaciones científicas más producidas y utilizados en el contexto académico y profesional odontológico. Concretamente, más de 60 revistas indexadas en Scopus publican casos



clínicos, entre estas todas las revistas odontológicas en español publican casos clínicos. En el buscador Science Direct (Elsevier), se han publicado más de 1000 casos clínicos odontológicos en español en los últimos cinco años, considerando solo las revistas indexadas en Scopus.

Por su naturaleza, el CC no está concebido para aportar evidencia científica de alta calidad ni tiene pretensiones de generalización a partir de sus hallazgos. En cambio, su función esencial es servir de base para la práctica clínica, pues muestra manejos detallados que puede ser tomado como una guía de referencia para casos nuevos. También, para la educación odontológica es una fuente de enseñanza amena, gracias a las presentaciones orales de casos que están siendo tratados, la lectura de casos publicados y la escritura y publicación de nuevos casos. Finalmente, para la investigación, la identificación de eventos centinela puede ser una fuente de hipótesis que pudieran servir para diseñar estudios observacionales y experimentales.

El caso clínico consiste en la descripción de una enfermedad nueva, la presentación inusual de una enfermedad, desorden o síndrome conocido, las complicaciones inesperadas de tratamientos, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos novedosos de una enfermedad, la asociación inesperada, atípica o poco informada entre enfermedades, tratamientos, o signos y síntomas infrecuentes.

Para presentar casos clínicos publicables, es necesario tomar en consideración ciertas recomendaciones:

- Como ha sido mencionado, en un CC, se describe un evento único, al menos, poco frecuente. Es necesario que no se haya publicado un caso parecido o, al menos, que sean pocos los estudios previos.

Proponer un caso raro, poco frecuente, documentado apropiadamente, podría garantizar el éxito de la publicación.



- En el desarrollo del caso, documenta todo lo que se pueda. En ocasiones, hay cierta información que no se podrá obtener en ningún otro momento. Recoge todos los datos clínicos y paraclínicos disponibles. Solicita datos complementarios mediante entrevistas a pacientes, familiares.
- El caso clínico es un tipo de publicación eminentemente narrativa y descriptiva. Estudios previos realizados en el ámbito odontológico indican que suele incluir, en promedio, cinco imágenes. Por lo tanto, obtenga fotografías o otras imágenes de calidad. Es preferible reducir la calidad de las imágenes.
- Solicita el consentimiento informado para todo el procedimiento, incluida su publicación. Por lo tanto, no es necesario ocultar los ojos. Sin el consentimiento informado, no se puede publicar ningún caso clínico.
- Es altamente recomendable, no utilizar a personas en condiciones de vulnerabilidad para publicar un caso clínico. Si fuere la circunstancia, se le solicitaría en consentimiento a sus familiares o tutores legales y se le debiera garantizar la continuidad del tratamiento oportuno y eficaz.
- En la mayoría de las revistas, se solicita la aprobación del Comité de Ética institucional donde se documentó el caso. Por lo tanto, ante la presencia de un caso interesante publicable, realice los trámites respectivos oportunamente.
- Antes de decidir a qué enviar el manuscrito para solicitarla evaluación, lea las normas de publicación para ver si aplica, es decir, saber si la revista publica casos de interés odontológico.
- El CC es un tipo de publicación con rasgos particulares, únicos. Además, tiene una estructura determinada: introducción,



descripción el caso, discusión, conclusiones. Si la revista no acepta CC, no estructure se caso en el formato IMRDC (introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones), prototípico de los artículos de investigación, para hacerlo pasar por un tipo de estudio distinto. El CC no se ajusta a otro formato.

Esta práctica le resta calidad a tu caso, proyecta debilidad retórica y conceptual, y disminuye la posibilidad de publicación.

- Una vez seleccionada la revista, lea CC publicados recientemente en dicha revista, analice su estructura, su estilo, características, requerimientos particulares; identifique los rasgos prototípicos y ajuste su manuscrito a la estructura resultante. Por ejemplo, identifique los rasgo característicos del título, las secciones; calcule el número promedio de imágenes,

referencias, el rango de tiempo de las publicaciones (últimos cinco, 10 años, por ejemplo); identifique el tipo de publicación, la lengua.

Al ajustar su manuscrito a las normas escritas y las prácticas tradicionales de la revista, podría generar una actitud positiva y, además, facilitar el proceso de revisión del comité editorial y la evaluación por pares.

En síntesis, ante la pregunta ¿Se sigue publicando casos clínicos en odontología? La respuesta es categórica: Sí. Los CC constituyen un tipo de artículo ampliamente publicado en las revistas odontológicas generales y especializadas en español e inglés.

Además, se deben seguir publicando casos clínicos de calidad, por su importancia para la educación de pregrado y postgrado en las escuelas de odontología, la formación continua de los odontólogos clínicos en ejercicio profesional y la investigación odontológica, preclínica y clínica.



Sin embargo, no es un tipo de artículo de segunda. Como cualquier artículo científico, pasa por tres procesos de evaluación complementarios: la revisión del equipo editorial, la evaluación anónima por pares, ambas previo a su publicación, y el escrutinio público de los lectores cuando aparece publicado.

Por lo tanto, la publicación de un CC supone compromiso y actitud científica de parte de los autores, evaluadores y las revistas. En la medida en que la evaluación sea rigurosa, seguiremos teniendo CC de calidad. De lo contrario, estaremos condenando al fracaso, estaríamos contribuyendo a la extensión de tan importante tipo de estudio en el ecosistema odontológico.

BIBLIOGRAFIA

Morales, O. A., Cassany, D., Ilich Marín-Altuve, E., & González-Peña, C. (2007). El discurso escrito de la Odontología: análisis retórico discursivo de casos clínicos hispanos (1999-2005). *MedULA: Revista de la Facultad de Medicina*, 16(2), 75–82. <https://repositori.upf.edu/bitstream/hand>

[le/10230/21227/Cassany_RFM_16_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/21227/Cassany_RFM_16_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Morales, O. A. (2008). Aproximación discursiva a la escritura académica de Odontología: estructura retórica y estrategias de atenuación en casos clínicos publicados en revistas hispanoamericanas (1999-2005). Tesis de maestría. Universitat Pompeu Fabra. <https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/1264/Portada-D.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

Morales, O. A., Perdomo, B., Cassany, D., Burdiles, G., Álvarez Ahlgren, J., & Dávila, Y. (2022). Estructura lingüística de títulos de casos clínicos odontológicos en español. *Revista Signos*, 55(109), 631-660. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-09342022000200631>



**CONOCIMIENTO DEL USO DE BIFOSFONATOS Y SU RELACIÓN CON LA
OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES EN PROFESIONALES DE LA SALUD DEL
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA)**

MÉRIDA VENEZUELA

Andreina Paredes,¹ Jenair Yepez,² Dayana Chinchilla,² Inés Hernández².

**1. Cátedra de Materiales Dentales. Facultad de odontología. Universidad de
Los Andes. Mérida Venezuela**

**2. Odontólogo egresada de la Facultad de Odontología – Universidad de Los
Andes. Mérida Venezuela**

CORRESPONDENCIA: Av. 3 entre calles 22 y 23 edificio adjunto al Rectorado, Facultad de Odontología Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela

EMAIL: andrepar90@gmail.com

RESUMEN

La osteonecrosis o necrosis avascular, es una enfermedad causada por la disminución del flujo sanguíneo en los huesos. Desde hace 15 años aproximadamente se ha notado con preocupación el incremento de osteonecrosis maxilar, y numerosas investigaciones coinciden en que existe una relación de la enfermedad con el consumo de medicamentos como los bifosfonatos. Dicha patología puede presentarse con dolor intratable, problemas de alimentación, sinusitis, abscesos, fístulas extra-orales, entre otras secuelas perjudicando la calidad de vida de los pacientes. Aunado a esto, se debe considerar que de no ser diagnosticada a tiempo progresa la severidad de la

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



condición, requiriendo terapias especializadas, que pueden ser costosas. A pesar de las numerosas investigaciones, se siguen reportando casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. El propósito de esta investigación es diagnosticar en médicos y odontólogos del IAHULA los conocimientos sobre la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. Se realizó un abordaje documental y una investigación de campo de tipo transeccional, contemporánea, multivariable de rasgos, en la cual se elaboró y aplicó una encuesta con preguntas mixtas dirigidas a médicos especialistas y odontólogos del IAHULA. Los resultados arrojan respuestas positivas acerca del conocimiento que el personal médico maneja sobre la osteonecrosis inducida por bifosfonatos, sin embargo, son pocas las interconsultas que se dan con el área odontológica y así prevenir la aparición de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: bifosfonatos, osteonecrosis maxilar, protocolo.

**KNOWLEDGE OF THE USE OF BISPHOSPHONATES AND ITS RELATIONSHIP
WITH OSTEONECROSIS OF THE JAWS IN HEALTH PROFESSIONALS OF THE
AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
(IAHULA) MÉRIDA VENEZUELA**

ABSTRACT

Osteonecrosis, or avascular necrosis, is a disease caused by decreased blood flow to the bones. For approximately 15 years, the increase in maxillary osteonecrosis has been noted with concern, and numerous investigations agree that there is a relationship between the disease and the consumption

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



of medications such as bisphosphonates. This pathology can present with intractable pain, feeding problems, sinusitis, abscesses, extra-oral fistulas, among other sequelae, impairing the quality of life of patients. In addition to this, it should be considered that if it is not diagnosed in time, the severity of the condition progresses, requiring specialized therapies, which can be expensive. Despite numerous investigations, bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws continues to be reported. The purpose of this research is to diagnose in doctors and dentists of the IAHULA the knowledge about osteonecrosis of the jaws induced by bisphosphonates. A documentary approach and a field investigation of a transectional, contemporary, multivariable type of traits were carried out, in which a survey with mixed questions addressed to medical specialists and dentists of the IAHULA was elaborated and applied. The results show positive answers about the knowledge that the medical staff handles about bisphosphonate-induced osteonecrosis, however, there are few consultations that occur with the dental area and thus prevent the appearance of the disease.

KEYWORDS: bisphosphonates, maxillary osteonecrosis, protocol.

INTRODUCCIÓN

La Osteonecrosis de Maxilares Inducida por Bifosfonatos (ONB), ha sido definida como una condición caracterizada por hueso expuesto en la mandíbula o maxila que ha persistido por más de 8 semanas en un paciente que ha estado o está en tratamiento con bifosfonatos (BF) y quien no tiene

historia de haber sido irradiado en cabeza y cuello (1,2,3). Esta lesión puede manifestarse espontáneamente (4) o ser desencadenada por procedimientos odontológicos (5,6), tales como extracciones dentales (7), apicectomía, implantes dentales (8), cirugía periodontal (9) o traumas mucosos, a menudo asociados con prótesis mal ajustadas. El retraso del proceso de reparación conlleva a una exposición

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



prolongada del tejido óseo en la cavidad bucal y osteonecrosis. Como la cicatrización no se produce, las lesiones se infectan y la osteonecrosis se perpetúa (10).

Como explicación a la particular aparición de ONB en el área de los maxilares, se ha descrito el estrés fisiológico al que son sometidas dichas áreas, que exigen aumentar la velocidad de regeneración y remodelación ósea, la cual se encuentra bloqueada por dichos fármacos (11). La literatura reporta además, que existen distintos factores de riesgo que pudiesen predisponer a padecer ONB, tal es el caso de la vía de administración. Los pacientes que utilizan BF por la vía oral, se consideran de bajo riesgo con respecto a pacientes con cáncer que reciben tratamiento con BF intravenoso mensual, aumentando significativamente en estos últimos el riesgo a padecer ONB (12,13,14). Otros factores de riesgo incluyen características sociodemográficas (edad, sexo, raza / etnia, estatus socioeconómico), enfermedades como cáncer, osteoporosis,

diabetes, tiempo de exposición al BF, medicamentos concomitantes (corticosteroides, inmunoterapia), comportamientos de salud (tabaquismo, abuso de alcohol, mala nutrición, mala higiene bucal) y otros antecedentes (procedimientos odontológicos invasivos, trauma) (5,15,16).

Los casos de pacientes que presentan esta patología han ido aumentando alrededor del mundo, considerándose una epidemia en crecimiento (1,6,17). Sin embargo, no existe un tratamiento efectivo y definitivo para los casos de osteonecrosis (11,6,18,19), algunos responden con antibioticoterapia, conjuntamente con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12% (20,21,22) y debridamientos menores de secuestros óseos (23,1,11,24,25).

Las penicilinas asociadas con inhibidores de betalactamasas, se consideran útiles(12). Cabe agregar, estos tratamientos no resultan totalmente eficaces en todos los casos.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



Hasta el momento, numerosas publicaciones científicas han informado la problemática antes descrita, tal es el caso de Vinitzky-Brener, Ilan y col en 2021 (26) Teuber Cristian y col en 2020 (27), Lorz-Ulloa en 2015 (1), Giribone y Catagnetto en 2013 (6), Bagan y colaboradores en 2008 (28), Ponte y colaboradores en 2006 (29), entre muchos otros autores; quienes describen cuidadosamente la importancia del conocimiento del tema y el manejo adecuado del mismo. Por su parte la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial también se pronunció al respecto en 2008 y emitió una publicación donde describe recomendaciones sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento de la ONB (30). Además, se cuenta con trabajos especiales de grado de distintas universidades, como es el caso de Garcia en 2015 de la Universidad de Guayaquil en Ecuador (31) y Fernandez en 2012 de la Universidad de La Coruña en España (32), en donde se han dedicado a ser

porta voces sobre la situación que sigue presentándose.

Sin embargo, a pesar de toda la información encontrada sobre el tema, se ha observado que sigue existiendo desinterés en el mundo médico - odontológico sobre los posibles efectos secundarios que estos medicamentos pueden ocasionar en cavidad bucal, restándole la importancia que dichas complicaciones tienen (26). Soto y Uzcategui en 2013, en un estudio sobre la información que tienen los odontólogos de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes (FOULA) sobre la atención clínica de pacientes que son tratados con BF, arrojaron que la mayor parte de la población se encuentra dentro de un rango de conocimiento deficiente (33). Aunado a esto, la población merideña no está exenta a presentar dicha patología y en la FOULA se han presentado cierta cantidad de casos de pacientes que están recibiendo terapia con bifosfonatos (34).

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



MATERIALES Y METODOS

Este estudio se realizó por medio de un abordaje de tipo documental y una investigación de campo de tipo transeccional, contemporánea, multivariable de rasgos (35); para diagnosticar dentro del personal de salud los conocimientos sobre la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.

Este estudio se llevó a cabo a través de una búsqueda en la literatura publicada en diferentes plataformas virtuales relacionadas con el área de salud, pertenecientes a instituciones públicas nacionales e internacionales; y otras publicaciones en distintas bases de datos que contengan información sobre la existencia de protocolos integrales que involucren la obligatoria interconsulta médico odontológica previo al inicio del tratamiento; además, fue aplicado un cuestionario de 9 ítems de preguntas mixtas, el cual fue sometido a revisión de tres expertos que previamente realizaron la validación del

mismo. Dicho instrumento fue aplicado a la población en estudio: médicos ginecólogos, oncólogos y odontólogos que laboran en IAHULA. Los datos obtenidos fueron procesados a través del programa Microsoft Excel versión 2010.

RESULTADOS

A pesar de toda la información encontrada sobre el tema, se ha observado que sigue existiendo desinterés en el mundo médico - odontológico sobre los posibles efectos secundarios que estos medicamentos pueden ocasionar en cavidad bucal, restándole la importancia que dichas complicaciones tienen. Soto y Uzcategui en 2013, en un estudio sobre la información que tienen los odontólogos de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes (FOULA) sobre la atención clínica de pacientes que son tratados con BF, arrojaron que la mayor parte de la población se encuentra dentro de un rango de conocimiento deficiente (33). Aunado a esto, la población merideña no está

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



exenta a presentar dicha patología y en la FOULA se han presentado cierta cantidad de casos de pacientes que están recibiendo terapia con bifosfonatos (34).

Según las respuestas obtenidas para este ítem la totalidad (100%) de la población encuestada conoce el medicamento y su uso.

Ítem 2. ¿Ha prescrito Bifosfonatos?

En cuanto a la prescripción del fármaco el 83,33% de los encuestados en el área de ginecología, afirma que ha prescrito bifosfonatos, sin embargo un 16,67% de la misma área, asegura no haber prescrito el medicamento. Por su parte la población total del área de oncología y odontología, aseguran no haber prescrito dicho medicamento.

Ítem 3. Si su respuesta anterior es afirmativa, ¿en qué caso los indica?

El 66,66% de los encuestados en el área de ginecología, ha indicado el fármaco en casos de osteoporosis. El 16,66% de los

Los resultados del cuestionario aplicado al gremio médico odontológico del IAHULA se presentan a continuación

Ítem 1. Acerca de los Bifosfonatos

encuestados en la misma área, en casos de osteopenia. Y un 16,66% no ha prescrito el medicamento.

Ítem 4. Una vez indicado el medicamento, indique el tiempo máximo en que el paciente puede esperar para iniciar la terapia, (según el estado de salud en que se encuentre el paciente), Las respuestas similares obtenidas, fueron agrupadas para este ítem, ya que el mismo fue considerado una pregunta de tipo abierta. El 50% de los especialistas encuestados indicó que se puede aguardar hasta 15 días para iniciar la terapia con el medicamento; seguido por un 16,66% quien respondió que 1 mes y por ultimo un 16,66% sugirió que se puede esperar hasta 6 meses para iniciar la terapia con bifosfonatos. El 16,66% restante no contesto la pregunta.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



Cabe destacar que los especialistas en el área de ginecología fueron quienes respondieron a esta pregunta

Ítem 5. ¿Conoce las alteraciones a nivel odontológico que puede presentar un paciente que consuma Bifosfonatos?

Las respuestas para este ítem fueron obtenidas por las tres especialidades encuestadas, en donde el 100% de la población conoce las alteraciones a nivel odontológico que puede ser producida durante la administración de bifosfonatos

Ítem 6. ¿Considera usted oportuno el manejo odontológico preventivo antes de consumir bifosfonatos?

Para el 56,66% de los encuestados en el área de ginecología si es oportuno el manejo odontológico preventivo antes de consumir bifosfonatos, mientras que para 33,33% de los encuestados en la misma área considera que dependería del caso al que se enfrenten. En su totalidad, los especialistas en el área de

odontología y oncología consideran oportuno el manejo preventivo odontológico antes de iniciar la terapia con bifosfonatos.

Ítem 7. ¿Considera que sería relevante la creación de un protocolo preventivo medico odontológico aplicado a pacientes antes de iniciar la terapia con bifosfonatos?

El 83,33% de los especialistas encuestados en el área de ginecología, considera necesaria la creación de un protocolo preventivo médico odontológico a aplicar en pacientes a iniciar terapia con bifosfonatos, sin embargo el 16,66% de la misma área no contesto la pregunta. Por su parte el 100% de la población encuestada de las áreas de oncología y odontología, considera que si es necesaria la creación del protocolo

Ítem 8. ¿Estaría dispuesto en aplicar un protocolo que amerita la interconsulta médico odontológico en pacientes que van a iniciar terapia con bifosfonatos, si el mismo fuera creado?

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



El 66,66% de los encuestados en el área de ginecología si aplicaría un protocolo médico odontológico previo a iniciar terapia con bifosfonatos, el 16,66% de la misma área si lo aplicaría en algunos casos y el 16,66% restante no contesto la pregunta. Por su parte el 100% de los encuestados en las áreas de oncología y odontología si aplicaría el protocolo.

Ítem 9. Si usted es odontólogo ¿en alguna oportunidad ha recibido la interconsulta de un

DISCUSION

La osteonecrosis maxilar es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona durante el tratamiento con bifosfonatos, pues si bien el medicamento ha demostrado ser beneficioso para sobrellevar diferentes enfermedades, también es sabido que puede desencadenar un problema doloroso y de larga duración a nivel bucal cuando no se toman las previsiones para evitar su aparición, convirtiendo a todas aquellas

médico especialista explicando que el paciente debe iniciar terapia con bifosfonatos?

Siendo esta una pregunta de tipo abierta, una vez más fueron agrupadas las respuestas similares. El 80% de los odontólogos consultados aseguran que no han recibido interconsulta de un médico especialista previo a iniciar terapia con bifosfonatos, mientras solo el 20% de la población encuestada asegura que sí.

personas que tienen necesidad de recibir la terapia con este medicamento en vulnerables.

Diferentes autores insisten en los tratamientos preventivos para evitar la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, recomendaciones apuntan a la aplicación de protocolos médicos odontológicos preventivos e interconsultas para evitar la aparición y por ende los molestos síntomas de la enfermedad en los maxilares.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



El personal médico odontológico del IAHULA posee conocimientos sobre los bifosfonatos y su relación con la aparición de osteonecrosis de los maxilares, sin embargo, el 80% de la población odontológica encuestada refiere no recibir interconsultas de especialistas que prescriben bifosfonatos para realizar los tratamientos odontológicos oportunos y así evitar la aparición de la osteonecrosis en los maxilares. Asimismo, queda abierta la posibilidad en futuras investigaciones de establecer como norma el seguimiento de un protocolo de interconsulta médico-odontológico estandarizado para disminuir la aparición de casos de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lorz P. Revisión Bibliográfica «Prevención de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: guía para el odontólogo general». *rev Cient Odontol* [Internet]. 2014;10(1):63-72. Disponible en:

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023

<http://colegiodentistas.org/~colegiod/revista/index.php/revistaodontologica/article/view/226/335>

2. Sosa M, Gómez M, Bagán J, Díaz M, Díez A, Jódar E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso SEIOMM. *Rev Osteoporos y Metab Miner* [Internet]. 2009;1(1):41-51. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3609/360933648007.pdf>
3. Lorz P, Céspedes D, Mora E, Segura J. Osteonecrosis de los maxilares inducida por Bifosfonatos: ¿cuánto sabe el odontólogo general en Costa Rica? *rev Cient Odontol* [Internet]. 2013;9(2):23-30. Disponible en: <http://colegiodentistas.org/revista/index.php/revistaodontologica/article/viewFile/214/324>
4. Picardo N, Rodriguez S, Rey E. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Rev Esp Cir Oral y*



- Maxilofac. 2015;37(2):103-7
5. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: The Utility of a National Registry. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(1):71-4.
 6. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología* [Internet]. 2013;15(21):45-58. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v15n21/v15n21a06.pdf>
 7. Bezerra N, Silva L, Matos D, Maia R. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Tooth Extraction. *J Craniofac Surg.* 2015;26(7):606-8.
 8. Molina W, Sibaja L. Osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos. *Rev medica Costa Rica y Centroam* [Internet]. 2012;69(600):47-52. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2012/rmc121j.pdf>
 9. Thirunavukarasu A, Pinto H, Seymour K. Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe? *Prim Dent J.* 2015;4(2):30-3.
 10. Dreyer J, Mello N, Gonçalves F, Figueiredo M, Cherubini K. Severe osteonecrosis of the jaws in a compromised patient subjected to bisphosphonate therapy. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2014;51(1):107-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubest/esc-2014/esc141k.pdf>
 11. Capote C, Mogensen M, Cedeño A, Sanchez M. Consideraciones en el tratamiento odontológico de pacientes en terapia con bifosfonatos. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2011;49(4):1-7. Disponible en: <http://actaodontologica.com/ediciones/2011/4/pdf/art21.pdf>

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



12. Passeri L, Barros M, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. rev Bras Reum [Internet]. 2011;51(4):404-7. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a12>
13. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. Clin Oral Investig. 2010;14:271-84.
14. Prado N, Ensaldo E, Prado J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Rev aDM [Internet]. 2011;68(1):8-16. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2011/od111c.pdf>
15. Lam D, Sándor G, Holmes H, Evans W, Clokie C. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc (Tor) [Internet]. 2007;73(5):417-22. Disponible en: <https://www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-5/417.pdf>
16. Ruggiero S, Dodson T, Assael L, Landesberg R, Marx R, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J. 2009;35:119-30.
17. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Hennequin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. Support Care Cancer. 2015;23:2825-31.
18. Martins M, Martins M, Lascala C,

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- Curi M, Migliorati C, Tennis C, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84.
19. Barquero J. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos. *Odontol Vital [Internet]*. 2016;(25):5-8. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n25/1659-0775-odov-25-00005.pdf>
20. Bocanegra S, Barrero M, Sosa M, Gebaguer A, Knezevic M, Castellano J. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Rev Med Chile [Internet]*. 2009;137(2):275-9. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n2/art14.pdf>
21. Bocanegra S, Vicente M, Knezevic M, Castellano M, Rodríguez E, Rodríguez J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-5.
22. Cameron L, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: areport of 2cases. *J Oral Implantol.* 2007;33(6):371-82.
23. Echeveste J, Martínez M. Osteonecrosis mandibular relacionada con la toma de bifosfonatos por vía oral: A propósito de un caso. *Semergen.* 2011;37(8):430-2.
24. Mussi C, Lobo M, Carrilho E, Souza J, Naval M. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. *Odonto.* 2012;20(39):27-33.
25. Martins M, Issa G, Koga D, Zardetto

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - An initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:2465-72.
26. Vinitzky-Brener, Ilan; Ibáñez-Mancera, Norma Guadalupe; Álvarez Jardón, Ana Pilar; Serra-Rico, Lesly Johanna; Carrasco Rueda, Carlos Alberto; Fernández Plata, Rosario; Martínez Briseño, David. Conocimiento y conciencia de los médicos sobre la osteonecrosis relacionada con bifosfonatos. *Rev. ADM.* 2021 78(1): 28-32. doi:10.35366/98384
27. Teuber Cristian, Foncea Camila, Rojas Francisco, Von Bischoffshausen Kristine, Goñi Ignacio, Vargas Alex, Ramirez Hernán. Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. CabezaCuello,* 2020 80(4): 469-476
<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000400469>
28. Bagán J, Diz P, Gallego L, Jiménez Y, Junquera L, López J, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Pat Oral Cir Bucal [Internet].* 2008;1(13):161-7. Disponible en: http://www.cvc.uab.es/~jalvarez/JLL/website/Bifosfonatos_MedOral2.pdf
29. Ponte N, Fresco R, Aguirre J. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- Oral Med Pathol [Internet]. 2006;11:396-400. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v11i5/medoralv11i5p396.pdf>
30. Junquera L, Granizo M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cir Oral y Maxilofac [Internet]. 2008;30(3):145-56. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v30n3/especial.pdf>
31. Garcia S. Protocolo de atención Odontológica de pacientes que consumen bifosfonato.[Tesis] Universidad Guayaquil; 2015.
32. Fernández A. La osteonecrosis asociada al tratamiento con bifosfonatos en osteoporosis primaria.[Tesis] Universidade da Coruña; 2012.
33. Soto A, Uzcátegui N. Información que tienen los Odontólogos de la FOULA sobre la atención clínica de pacientes que son tratados con Bisfosfonatos.[Tesis] Universidad de los Andes; 2013.
34. Rojas T. Descripción del Protocolo Quirúrgico con el uso de Fibrina rica en plaquetas en pacientes tratados con Bifosfonatos orales y con bajo riesgo de osteonecrosis: Reporte de dos casos.[Tesis] Universidad de los Andes; 2015.
35. Hurtado J. Metodología de investigación-holística. 3ª ed. Caracas; 2015.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



**FACTORES DE VIRULENCIA DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* EN LA
EVOLUCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

Ma. Elena Ponce Díaz,^{1,2} , <https://orcid.org/0000-0002-7106-2503>, Adriana Patricia Rodríguez-Hernández,³ <https://orcid.org/0000-0002-9473-1749>, Blanca Silvia González López,⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4537-217X>, Norma Leticia Robles Bermeo,⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8516-9689>, Carlo Eduardo Medina Solís,^{2,4} <https://orcid.org/0000-0002-1410-9491>, Carolina Sámano Valencia,⁵ <https://orcid.org/0000-0002-3357-4372>, María de Lourdes Márquez Corona² <https://orcid.org/0000-0001-8313-1169>

1. Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.
2. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.
3. Laboratorio de Genética Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México. CDMX, México.
4. Centro de Investigación y Estudios Avanzados Dr Keisaburo Miyata de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.



5. Laboratorio de Materiales y Biomateriales Dentales de la Facultad de Estomatología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.

CORRESPONDENCIA: Blanca Silvia González López y Carlo Eduardo Medina Solís: Centro de Investigación y Estudios Avanzados Dr Keisaburo Miyata de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

EMAIL: gblancasilvia@yahoo.com, cemedinas@yahoo.com

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), así como las enfermedades periodontales son consideradas enfermedades crónicas inflamatorias no-transmisibles, cuya asociación ha sido controversial. Según el estudio de la carga mundial de morbilidad (*The Global Burden of Disease*) de 2015 se estima que hubo 422.7 millones de casos de ECV y 17.92 millones de muertes por ECV en México, las ECV se encuentran dentro de las 3 principales causas de muerte a nivel nacional según las estadísticas del INEGI en 2020, representan el 77% del total de muertes en adultos. Se considera a la periodontitis la sexta enfermedad que más prevalece en la población adulta, afecta al 11.2% de la población mundial. Tanto las ECV como la periodontitis, son patologías con mecanismos inflamatorios similares, las cuales han demostrado tener una relación bidireccional, de igual manera, se involucran similares factores de riesgo en ambas patologías, los cuales pueden

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023



ser ambientales, endógenos y exógenos entre los que se encuentra el tabaquismo, estrés, alcoholismo, factores hereditarios, hiperglucemia, factores nutricionales, hormonales, agentes farmacológicos, entre otros. Por otro lado, la etiología de la periodontitis deriva de la disbiosis de la biopelícula dental, en donde el predominio de especies patógenas reconocidas como es *Porphyromonas gingivalis*, se ha asociado a ECV—como es la aterosclerosis. *P. gingivalis* perteneciente al complejo rojo de la placa subgingival descrita por Socransky y col. desde 1998. Especie que se ha implicado en la relación entre ECV como es la aterosclerosis. Se ha demostrado que *P. gingivalis* presenta varios factores de virulencia los cuales pueden influir en el desarrollo y la evolución no solo de periodontitis sino también de las ECV, incluida la aterosclerosis.

PALABRAS CLAVE: Periodontitis, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y *Porphyromonas gingivalis*

**VIRULENCE FACTORS OF *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* IN THE EVOLUTION
OF CARDIOVASCULAR DISEASES**

TÍTULO CORTO: *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* Y CARDIOVASCULARES

ABSTRACT

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023



Cardiovascular diseases (CVD), as well as periodontal diseases, are considered non-communicable chronic inflammatory diseases, whose association has been controversial. Despite its high prevalence worldwide, according to the 2015 Global Burden of Disease study, it is estimated that there were 422.7 million cases of CVD and 17.92 million deaths from CVD in Mexico, CVDs are among the 3 main causes of death at the national level according to INEGI statistics in 2020, they represent 77% of all deaths in adults. On the other hand, periodontitis affects 11.2% of the world population and is considered the sixth most common human disease. Both CVD and periodontitis are pathologies with similar inflammatory mechanisms, which have been shown to have a bidirectional relationship, in the same way, similar risk factors are involved in both pathologies, which can be environmental, endogenous and exogenous among which are found smoking, stress, alcoholism, hereditary factors, hyperglycemia, nutritional and hormonal factors, pharmacological agents, among others. On the other hand, the etiology of periodontitis derives from the dysbiosis of the dental biofilm, where the predominance of recognized pathogenic species such as *Porphyromonas gingivalis*, has been associated with CVD such as atherosclerosis. *P. gingivalis* belonging to the red subgingival plaque complex described by Socransky et al. since 1998. A species that has been implicated in the relationship between CVD, such as atherosclerosis. It has been shown that *P. gingivalis* presents several virulence factors which can influence the development and evolution not only of periodontitis but also of CVD, including atherosclerosis.



KEYWORDS: Periodontal disease, cardiovascular disease, atherosclerosis and *P. gingivalis*

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una infección crónica derivada de la disbiosis en la biopelícula dental, que ocasiona que el sistema inmunitario del huésped se vea alterado. Además, factores ambientales y genéticos que forman parte de la etiopatogenia de la enfermedad (1), lleva a la destrucción de los tejidos de soporte del diente, como son: encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (1,2). La periodontitis, clínicamente se caracteriza por la pérdida de inserción clínica y por formación de bolsas periodontales de forma irreversible (3), se ha propuesto la existencia de una relación

bidireccional entre la enfermedad periodontal (EP) y el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes mellitus, artritis reumatoide y otras enfermedades crónicas (4-6).

Por otro lado, las ECV son enfermedades crónicas de carácter inflamatorio. La bidireccionalidad entre ambas patologías es controversial (7), sin embargo, los factores de virulencia bacterianos, particularmente de especies patógenas putativas periodontales como: *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium timidum*,



Parvimonas micra y *Porphyromonas gingivalis* han sido relacionadas con aterosclerosis (8,9), en la cual existe la presencia de depósitos grasos, disfunción endotelial, interacción de la inflamación y estrés oxidativo (10).

Diversas enfermedades inflamatorias se asocian a desequilibrios ocasionados por la influencia de especies microbianas dentro de un ecosistema, lo cual es reconocido como disbiosis. Además, la homeostasis del huésped se puede ver afectada al agregarse factores externos como los son la dieta, tabaquismo, higiene oral u algún otro hábito que genere un aumento de las bacterias periodontopatógenas, y ocasione una condición más predisponente a padecer alguna enfermedad (11).

PERIODONTITIS Y PATÓGENOS PERIODONTALES

La periodontitis es una infección de alta prevalencia y es la segunda causa de pérdida parcial o total de los dientes en adultos mayores a nivel mundial (12-16) de acuerdo a la OMS se estima que las periodontopatías afectan a casi el 10% de la población mundial,(16) siendo la prevalencia más alta en África (4.2 %, IC del 95 %: 2.0 - 7.1) y América del Sur (4.0 %, IC del 95 %: 0.9 - 9.1) en comparación con Europa (0.1 %, IC del 95 %: 0.1 - 0.2), en Asia 2 %, IC del 95 % 0.5 - 2.2 y del 0.8 %, IC del 95 % 0.4 - 1.4 en América del Norte (17).

En el encuentro de la Asociación Latinoamericana de Salud Bucal (LAOHA) se reportó que, en el año 2015, 538 millones



de personas presentaban periodontitis grave y 276 millones de personas presentaron pérdida total de órganos dentarios (18). En México, de acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales 2019 (SIVEPAB), el 59.2% de la población tenía algún signo de enfermedad periodontal, el porcentaje de pacientes con un periodonto sano disminuye con la edad, 47.2%, en los de 20 a 34 años y 33.0%, para los de 50 a 64 años (19).

La periodontitis, es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a la disbiosis de la biopelícula dental, la cual se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de sostén del diente, es un proceso inflamatorio que conduce a la pérdida de inserción periodontal (20-22), en la que participan todas las especies de la biopelícula dental en desequilibrio ecológico (cuadro 1).

Cuadro 1. Complejos bacterianos periodontales

Complejos bacterianos de socransky	Colonización	Especies	Patogenicidad
Azul	inicial	<i>Actinomyces species</i>	Salud periodontal
Amarillo	inicial	<i>S. mitis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. sanguis</i>	Salud periodontal



		<i>Streptococcus sp.</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. intermedius</i>	
Verde	inicial	<i>E. corrodens</i> <i>C. gingivalis</i> <i>C. sputigena</i> <i>C. ochracea</i> <i>C. concisus</i> <i>A. actino.a</i>	Salud periodontal
Morado	inicial	<i>V. párvula</i> <i>A. odontolyticus</i>	Salud periodontal
Naranja	Tardío	<i>C. gracilis</i> <i>C. rectus</i> <i>C. showae</i> <i>S. constellatus</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. nigrescens</i> <i>P. micros</i> <i>F. nuc. Vicentii</i> <i>F. nuc. nucleatum</i> <i>F. nuc. polymorphum</i> <i>F. periodonticum</i>	Patógenos - Puente
Rojo	Tardía	<i>P. gingivalis</i> <i>T. denticola</i> <i>T. forsythia</i>	Patógenos putativos (Periodontitis)



no se agruparon dentro de algún complejo	Tardía	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> sp. b <i>Selenomonas noxia</i> ,	Patógenos putativos (Periodontitis)
--	--------	--	-------------------------------------

* Las especies bacterianas pertenecientes a los complejos de *Actinomyces* sp., morado, amarillo y verde, son los primeros en adherirse a la superficie dentaria, de esta forma favorecen la congregación con los microorganismos del complejo naranja. Estos últimos funcionan como un puente para las bacterias del complejo rojo. Las especies de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sp. b y *Selenomonas noxia* no se agruparon dentro de algún complejo, sin embargo, se asocian con patógenos putativos de colonización tardía con estrecha relación con la periodontitis (Socransky SS, Haffajee AD; 2005)

El esquema de sucesión microbiana describe la interacción recíproca entre el huésped y las bacterias de la biopelícula dental, en donde la colonización inicial involucra a especies colonizadoras primarias (compatibles con salud periodontal), estas especies son reemplazadas por otras especies después de

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023

que han alterado el hábitat, haciéndolo apto para la colonización por otras especies (23), los colonizadores primarios involucran especies de los complejos amarillo, verde y morado, junto con especies de *Actinomyces*, de los complejos bacterianos de la placa subgingival de Socransky y col.(23,24). A su vez, conduce a la sucesión autógena en la que especies colonizadoras puente (patógenas



putativas) del complejo naranja, colonizan con coagregados bacterianos entre las especies colonizadoras tardías (patógenas reconocidas) del complejo rojo. Un perfil microbiológico tendiente al aumento en estos dos últimos complejos es considerado con desequilibrio ecológico y con predisposición para presentar periodontitis (23-25). El complejo rojo, comprende tres especies que se consideran los principales patógenos periodontales: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, se presentan con mayor abundancia en sujetos con periodontitis (23,26,27). Lo que supone que la presencia de niveles elevados de los dos últimos complejos conduce a un cambio en el hábitat (28), adicionando los factores de riesgo ambientales (11).

Entre las especies patógenas periodontales putativas, que favorecen la destrucción de los tejidos periodontales se encuentran *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*, que pueden dañar el tejido circundante, el hueso alveolar y el ligamento periodontal (14,29). Sin embargo, se ha reportado mayor asociación y proporción en distintos tipos de periodontitis a especies que incluyen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Porphyromonas gingivalis*. La especie *P. gingivalis*, es un patógeno capaz de replicarse intracelularmente, propagarse en las células del huésped y de superar una de las primeras respuestas de la inmunidad innata del huésped, la infección y la inflamación, es un patógeno que juega un papel importante en la



progresión de la periodontitis (4,27,30). Una vez establecida en la bolsa periodontal, es capaz de manipular el sistema inmunológico del huésped, crea una disbiosis en la biopelícula dental del huésped (27,31).

El desequilibrio de la biopelícula dental y el aumento en proporción de patógenos periodontales induce inflamación y sangrado.

La inflamación a su vez, libera mediadores químicos como: interleucinas (IL), prostaglandina E2 (PGE2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteasas como las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), que posteriormente estimulan a líneas celulares que inducen a la pérdida ósea.

Los neutrófilos reclutados en el surco gingival no logran controlar un microbiota disbiótica que puede invadir el tejido conectivo e interactuar con tipos de células

inmunitarias adicionales, como macrófagos, células dendríticas (DC) células T y un subconjunto de linfocitos de tipo innato. Estas células producen mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) de citocinas de reabsorción ósea, la interleucina (IL)-1b y la IL-17, también regulan el desarrollo de los tipos de células ayudadoras T (Th), que también contribuyen a exacerbar la respuesta inflamatoria. IL-17, citocinas características de la respuesta Th17, que actúa sobre tipos de células del tejido conjuntivo e inmunitario innato, como neutrófilos, fibroblastos y osteoblastos. A través de estas interacciones, la IL-17 induce la producción de quimiocinas, metaloproteinasas de matriz (MMP) y otras moléculas destructoras de tejidos (ej. Especies reactivas a oxígeno ROS), así como



la expresión de osteoblastos del ligando activador del receptor del factor nuclear kB (RANKL), que impulsa la maduración de los precursores de osteoclastos. Los linfocitos activados (células B y T, específicamente en la respuesta Th1 y Th17) desempeñan un papel importante en la resorción ósea patológica a través del mismo mecanismo dependiente de RANKL, mientras que la osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que inhibe la interacción de RANKL. La relación RANKL/OPG aumenta con el aumento de la actividad inflamatoria. Los neutrófilos activados expresan RANKL unido a la membrana y pueden estimular directamente la osteoclastogénesis si están lo suficientemente cerca del hueso (3,22,32,33).

Enfermedades cardiovasculares (ECV)

Las ECV es un término amplio en el cual se consideran un grupo de alteraciones del corazón y de los vasos sanguíneos, son uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, se consideran la principal causa de muerte en México y en el resto del mundo (34-36), en Europa, la ECV es responsable de 3,9 millones de muertes (45 % de las muertes), siendo la cardiopatía isquémica, el ictus, la hipertensión (que conduce a la insuficiencia cardíaca) la principal causa de estas muertes relacionadas con ECV (7). Las ECV se consideran enfermedades de importancia ya que son consideradas la principal causa de muerte, las cuales comparten muchas características, principalmente su estrecha relación con aterosclerosis que se considera causa directa (37).



Se estima que a nivel mundial una de cada tres personas pierde la vida por alguna patología relacionada con ECV, cada cuatro segundos ocurre un infarto agudo de miocardio y cada cinco segundos un evento vascular cerebral. En México, por ejemplo, el 19% de mujeres y hombres de 30 a 69 años muere de ECV (38).

Clasificación de las ECV

El término ECV engloba a todos los padecimientos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos de manera independiente a su causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento, por lo que en la actualidad se prefiere el término enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) (37). Se clasifica según las características clínicas al momento de su manifestación en:

Cardiopatía isquémica o cardiopatía coronaria: es la forma más frecuente de la enfermedad y representa casi la mitad de los casos. De acuerdo con el patrón de manifestación podemos hablar de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o muerte de origen cardíaco (37).

- Enfermedad cerebrovascular: que, de acuerdo con su manifestación clínica y evolución, hace referencia a un evento vascular cerebral o un evento isquémico transitorio (37).
- Enfermedad arterial periférica: por aterosclerosis en arterias periféricas y la manifestación más frecuente es la claudicación y la aterosclerosis aórtica: que se relaciona con la aparición de aneurismas torácicos y abdominales (37).



• Aterosclerosis: constituye el principal suceso de la (ECVA), es una enfermedad inflamatoria crónica, se considera de etiología multifactorial en el cual la inflamación genera un acúmulo de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que gradualmente se convierte en la formación de una placa aterosclerótica (39,40).

La inflamación juega un papel muy importante en el proceso aterosclerótico, actúa como una base para los cambios patológicos y fisiológicos, está mediada por citocinas proinflamatorias, vías de señalización inflamatorias, lípidos bioactivos y moléculas de adhesión (15). Los biomarcadores que participan en el proceso inflamatorio son y preceden al desarrollo de la ECVA son las citocinas: interleucina 1- β

(IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 12 (IL-12) e interferón gama (IFN- γ), proteína que se une al lipopolisacárido (LBP), Proteína C reactiva (PCR) metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP-9) y ciclofilina A (CypA) los cuales se consideran factores predisponentes de riesgo vascular (10).

Asociación entre periodontopatógenos y ECV

Una de las hipótesis que sustentan la asociación entre ECV y periodontitis, es en la etapa crónica de inflamación, que ocurre por la diseminación de patógenos periodontales a través del torrente sanguíneo, o también llamado bacteriemia, misma que puede ocasionar enfermedades cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, ateromas y enfermedad de arterias periféricas (4-6).



En la mayoría de los casos de periodontitis la etiología es de origen bacteriano, lo cual estimula una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, quimiocinas y otras biomoléculas (33), conocidas como biomarcadores presentes en la saliva y el fluido gingival crevicular como son: Prostaglandina E2 (PGE2), interleucina 17 (IL-17), interleucina 1 (IL-1) IL1 α , IL1 β , el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) o receptor activador del factor $\kappa\beta$ ligando (RANKL) así como la proteína C reactiva (3,32).

Reciente estudio menciona un alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en personas con periodontitis (41), dónde la

inflamación periodontal promueve la inflamación de la placa aterosclerótica, independientemente de los factores de riesgo establecidos en ambas patologías (41). La periodontitis está influenciada por diversos factores predisponentes del huésped, incluida la respuesta inmune, además de factores anatómicos y estructurales del tejido periodontal. La mayoría de ellos están determinados por la predisposición genética del huésped y pueden ser modificados por variables ambientales (42), que incluyen el estrés, tabaquismo, alcoholismo, herencia, hiperglucemia, dieta, hormonas y agentes farmacológicos, entre otros (43-45) esquematización en la figura 1.

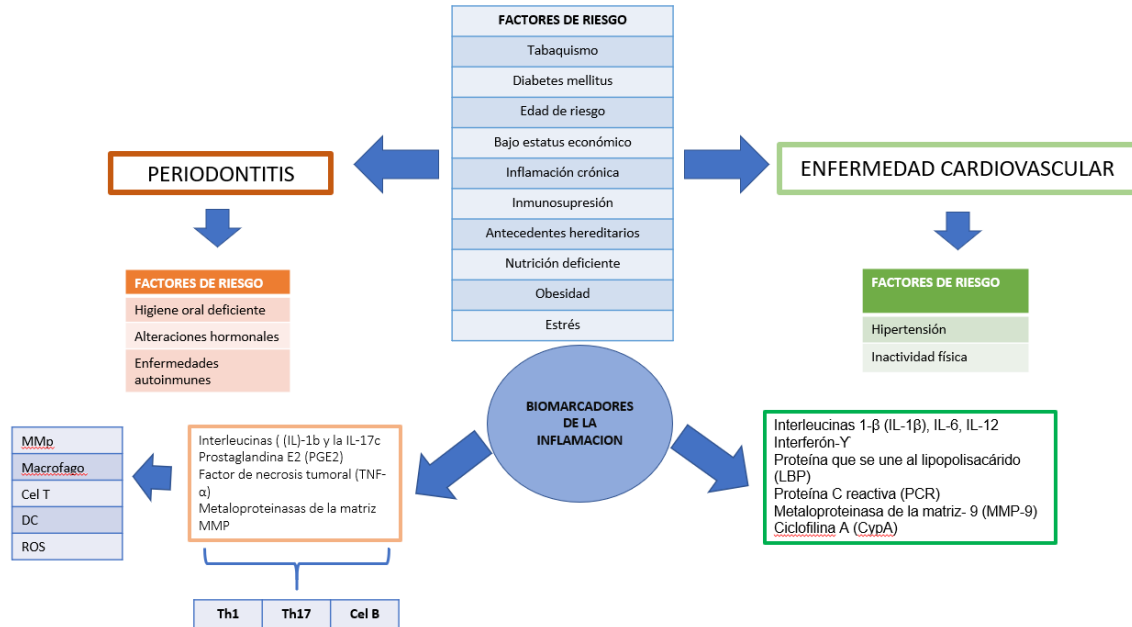


Figura 1. Factores de riesgo EP Y EC (fuente propia)

La inadecuada higiene bucal, favorece al desarrollo de infecciones virales y bacterianas, con depósitos de biopelículas polimicrobianas que pueden migrar hacia el torrente sanguíneo, pudiendo provocar bacteriemia con repercusión sistémica desencadenándose procesos inflamatorios vasculares (46,47).

Recibido: 3/2/2022

Aceptado: 4/4/2023

Las enfermedades periodontales y ciertos trastornos sistémicos como las ECV, comparten factores etiológicos genéticos y/o ambientales similares y, por lo tanto, los individuos afectados pueden mostrar manifestaciones de ambas enfermedades (42). Tanto la periodontitis como la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo,



los cuales están determinados por factores de predisposición genética, así como factores ambientales exógenos del huésped como son: tabaquismo, diabetes mellitus, inflamación crónica etc. En ambas patologías se involucran diversos mediadores de la inflamación entre los que destacan interleucinas IL, metaloproteinasas MMP factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva entre otros. En la periodontitis el desequilibrio de la película dental induce sangrado e inflamación liberando mediadores químicos de la inflamación los cuales estimulan líneas celulares que inducen a la pérdida ósea (macrófagos, células dendríticas (DC), células T (cel T)) así como también células que contribuyen a exacerbar la respuesta inflamatoria como linfocitos T y células colaboradoras Th1, Th17, los cuales

desempeñan un papel importante en la resorción ósea.

La periodontitis se asocia con un estado inflamatorio sistémico (48) el mismo modelo inflamatorio crónico observado en las ECV lo que sugiere una relación bidireccional entre ambas patologías (9).

Se ha demostrado que debido a bacteriemia que se origina a través de la disbiosis de la placa dental y a su vez la aparición de las bolsas periodontales, la enfermedad periodontal puede intervenir en la etiopatogenia de la aterosclerosis (39,40), las cuales actúan como reservorios de microorganismos patógenos, sus toxinas y productos de degradación, lo que aumenta la carga inflamatoria sistémica general. Al entrar en la circulación y las lesiones ateroscleróticas en sí mismas, conducen a una



mayor respuesta inflamatoria local y sistémica, todo lo cual contribuye a la progresión de la aterosclerosis, aumentando potencialmente el riesgo cardiovascular (49). De igual manera, el estrés oxidativo puede ser uno de los grandes eventos involucrados en la patogénesis de la enfermedad coronaria. Las especies reactivas a oxígeno (ROS) participan directamente en el proceso inflamatorio mediante la activación de las vías de señalización, pueden desencadenar la cascada inflamatoria y recordemos que el estrés oxidativo desempeña un papel crítico en el desarrollo y evolución de la inflamación periodontal, lo cual conduce a la destrucción tisular y creación de un estado proinflamatorio en la periodontitis, de igual manera el estrés oxidativo se considera el disparador de la disfunción endotelial en la

ECV (10) , *P.gingivalis* es una especie activadora de ROS (10).

Se han detectados patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* en tejidos, órganos, fluidos pericárdicos, válvulas cardíacas del sistema cardiovascular (28,50), también en lesiones ateroscleróticas (9) y en ateromas carotídeos (51).

Los pacientes con ECV *P. gingivalis* no es la única bacteria implicada en la ECV existen otros patógenos periodontales involucrados entre los que destacan *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *Treponema denticola* y *Campylobacter rectus* (52), específicamente *P. gingivalis* presenta alta prevalencia en las biopelículas subgingivales en comparación con los sujetos sin enfermedad cardiovascular.



Además, reportan que el número de bacterias se asoció significativamente entre la placa subgingival y en las placas ateroscleróticas de los pacientes (53). La literatura reporta que la inflamación periodontal complica los procesos ateroscleróticos tempranos y avanza el desarrollo de la placa aterosclerótica y el riesgo de inestabilidad de la misma (41). Patógenos periodontales como *P. gingivalis*, pueden actuar como un organismo clave en la periodontitis y en enfermedades sistémicas relacionadas como diabetes mellitus, artritis reumatoide, Alzheimer y otras patologías inflamatorias, puede invadir tejido periodontal aterosclerótico e incluso cerebral ⁵⁴. Las capacidades de *P. gingivalis* para manipular los sistemas de complemento y antimicrobianos podrían contribuir a la progresión de la aterosclerosis (7).

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023

Factores de virulencia de *P. gingivalis*.

La especie patógena periodontal *P. gingivalis* cuenta con factores de virulencia cuyos efectos patógenos actúan a nivel local y sistémico (28). Estos factores de virulencia promueven su supervivencia, propagación y mantenimiento de la inflamación sistémica (55) Los factores de virulencia de *P. gingivalis* alteran la respuesta inmunitaria a nivel local y sistémico (56,57). A continuación se mencionan éstos y su acción en el tejido periodontal:

Gingipainas: representan el factor de virulencia más significativo (58) son un grupo de proteasas producidas por *P. gingivalis* pertenecientes al grupo de cisteína proteasas similares a la tripsina. Las gingipainas RgpA y RgpB son codificadas por los genes *rgpA* y *rgpB*, respectivamente,



y son específicas para péptidos ricos en arginina causan respuestas inmunes no reguladas e inflamación. El efecto principal que provocan es edema, infiltración de neutrófilos y aumento del sangrado gingival, las gingipaínas de *P. gingivalis* interfieren el sistema del complemento promueven la inflamación, evitan la opsonización y fagocitosis, previenen la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) (56) que inhibe la producción de óxido nítrico sintetasa (ONS) y la destrucción de bacterias. Además, facilita el acceso de células del sistema inmunitario al sitio de la infección (57).

Genes Kgp y RgpA: son otro factor de virulencia cuyo efecto principal es la enzima proteolítica, el Gen Kgp I y II controlan el sangrado gingival a través de la degradación

del fibrinógeno/fibrina es capaz de promover la adhesión e invasión bacteriana in vitro; mientras que el Gen RgpA tipo A, B, C degrada el fibrinógeno/fibrina y a su vez se encarga de controlar el sangrado gingival⁶⁴ RgpA y RgpB promueve la agregación plaquetaria, baja la actividad antibacteriana de los neutrófilos mediante la inhibición del receptor de LPS, inactivan citoquinas y sus receptores, ayuda a la destrucción de macrófagos CD14 de igual manera aumenta la permeabilidad vascular y la apoptosis de los queratinocitos gingivales. En tanto, que se ha demostrado in vitro que Kgp favorece la adhesión e invasión bacteriana (56,57).

Fimbrias: es un apéndice proteínico que se localiza en la superficie de *P. gingivalis* que le permite al microorganismo invadir los tejidos periodontales y colonizar la cavidad



oral. Mejoran la formación de biopelículas, motilidad bacteriana, adhesión bacteriana a las células huésped e invasión bacteriana. También se encargan de la evasión de fagocitos y la activación de RANKL (56). Lipopolisacáridos (LPS): *P. gingivalis* está constituido por polisacáridos (exterior), oligosacáridos (centro) y lípido A (interior), que constituye la porción inmunogénica más activa, capaz de desencadenar una respuesta inmune específica en el hospedero, son reconocido por receptores tipo Toll 2 y 4. Induce secreción de citoquinas proinflamatorias (56). Durante la enfermedad, *P. gingivalis* libera vesículas que contienen LPS, que invaden los tejidos periodontales y activan la producción de citoquinas en macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, que al ser reconocidas

por células presentadoras de antígenos (APCs) desencadenan una respuesta inmune específica en el hospedero.

- Cápsula: en *P. gingivalis* es una estructura que se constituye por polisacáridos la cual les confieren estabilidad estructural y que cumplen un papel importante en el reconocimiento e interacción con el hospedero. Forman una barrera defensiva que permite evadir la respuesta inmune, se compone de glucosa, glucosamina, galactosa, 2-acetamido-2-deoxy-D-glucosa, galactosamina y los ácidos galactosaminurónico, manurónico, glucorónico y galacturónico, y sobre la base de su inmunogenicidad se han descrito 6 serotipos capsulares (K) denominados K1, K2, K3, K4, K5 y K6. Induce diferenciación de fenotipos Th1, Th2, Th17 y Treg (56,57).



Evidencia Experimental

En un estudio experimental *in-vitro* se propuso la existencia de una interacción funcional entre la infección por *P. gingivalis* y el desarrollo de aterosclerosis. El reloj circadiano alterado agrava la aterosclerosis inducida por *P. gingivalis* mediante la regulación negativa de BMAL1, gen regulador del ritmo circadiano al aumentar la formación de estrés oxidativo celular, reclutamiento de monocitos y respuesta inflamatoria. BMAL1 es un gen cuya expresión está regulada directamente por el sistema del reloj circadiano, también puede desempeñar un papel vital en el proceso patogénico de otras enfermedades inflamatorias. La interrupción del reloj circadiano aumenta la progresión de la aterosclerosis inducida por *P. gingivalis* (59).

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023

Para la evaluación del desarrollo de la periodontitis y la arterioesclerosis, en un estudio en ratones se aplicó adicionalmente lipopolisacáridos (LPS) de *P. gingivalis*, ratones knockout los cuales fueron alimentados con una dieta rica en grasas. Los ratones control, que no fueron inducidos con LPS, no desarrollaron periodontitis o inflamación sistémica y mostraron un depósito de lípidos mínimo en las aortas, pero el grupo de ratones que recibieron LPS más dieta en grasas, mostraron periodontitis severa, inflamación sistémica y formación de placa aortica que presento abundantes macrófagos y células con expresión de células endoteliales y mesenquimales (60). Además, se ha demostrado que ratones inoculados con *P. gingivales* manifestaron exacerbación de aterosclerosis (60).



Evidencia Clínica

La especie *P. gingivalis* es patógeno clave, capaz de invadir tejidos aórticos (61), arterias coronarias y femorales (62). El ADN de *P. gingivalis* se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y pacientes con angina de pecho (AP), en los cuales se reportó disfunción endotelial severa a través de vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial. Estos hallazgos pueden influir en la comprensión de la patogenia de ambas patologías y pueden ser un vínculo con su desarrollo. Se hipotetiza que *P. gingivalis* puede ser un predictor de infarto agudo al miocardio (IAM) (63). Estudios que evalúan el microbiota de sujetos con ECV de muestran que la alta prevalencia de patógenos periodontales en las biopelículas

subgingivales en comparación con los sujetos sin enfermedad cardiovascular.

Además, otro estudio reporta que el número de bacterias periodontopatógenas tales como: *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, y *Prevotella intermedia*, se asocian significativamente a la placa subgingival y también en las placas ateroscleróticas de los pacientes con enfermedad de arterias coronarias (53). De igual manera otro estudio analizó la diferencia cuantitativa de *P. gingivalis* en la placa dental y su relación con el estado periodontal del paciente con enfermedad coronaria y el grupo control, reportando que la presencia de *P. gingivalis* se encuentra



relacionada con la profundidad de la bolsa periodontal de pacientes con cardiopatías coronarias (64). Otro estudio reporta que *P. gingivalis* induce la oxidación de HDL, deteriorando la función ateroprotectora de HDL y estimulando efectos proaterogénicos, a través de respuestas proinflamatorias por medio de su interacción con monocitos y macrófagos (65). Así mismo, se reportó que *P. gingivalis* es la más prevalente al establecer el microbioma oral de tejidos de arterias coronarias y femorales en pacientes clínicamente sanos y de pacientes con aterosclerosis (62).

La periodontitis no tratada y quizá la gingivitis crónica, puede llevar a severas repercusiones sistémicas y de esta forma, promover la aterogénesis por dos vías principales: 1. Vía directa: a través de un

efecto directo, representado por bacterias periodontopatógenas que invaden células endoteliales y estimulan la producción de mediadores proinflamatorios que favorecen el desarrollo de aterosclerosis y; 2. La vía plausible o vía indirecta, que se genera por el aumento de citocinas proinflamatorias que estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio (e-selectina, ICAM-1 y VCAM) favoreciendo la migración de leucocitos a las lesiones ateromatosas (66).

CONCLUSION

La relación entre la periodontitis y las enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares y su principal afección al corazón y los vasos sanguíneos como es la aterosclerosis es controversial, es importante considerar en el tratamiento tanto



odontológico como médico de un paciente con ECV, esto, derivado de los resultados basados en evidencia de la literatura que reporta la patogenia en común que desarrollan dichas enfermedades.

Se sugiere que la disminución de patógenos periodontales reconocidos en la biopelícula dental, puede reducir el riesgo de presentar ECV, como lo es la aterosclerosis. Al disminuir el factor etiológico de la periodontitis, la homeóstasis de la biopelícula dental se recupera, y a su vez, se reduce el estado inflamatorio crónico que contribuye al riesgo de las ECV's.

De tal manera que podemos disminuir por una parte la mortalidad por eventos relacionados con el corazón.

Conflicto de interés: Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023

Financiamiento: Ninguno

REFERENCIAS

- 1.- Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2019;63(1):69-81.
- 2.- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jun 22;3:17038.
- 3.- González QJ, Rivera ÁS. Biomarcadores en el fluido gingival crevicular: Revisión de literatura. *Odovtos-Int J Dent Sc.* 2017;19(3):35-43.
- 4.- Sudhakara P, Gupta A, Bhardwaj A, Wilson A. Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dent J (Basel).* 2018;6(2):10.



- 5.- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27-35.
- 6.- Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Is There Cause for Consideration? *Microorganisms.* 2019;7(10):424.
- 7.- Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268-288.
- 8.- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp Mol Pathol.* 2016;100(1):220-35.
- 9.- Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences,* 2019;20(6):1414.
- 10.- Martinez Loaiza W, Rivera Ruiz AK, Chavez Vivas M. Factores involucrados en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y su potencial utilidad como biomarcadores. *MedRos* 2021;86(3):152-64.
- 11.- Vera M, Moreno-Gómez F, Moreno-Correa SM. Citrulinación: Punto de enlace etiopatogénico entre la artritis reumatoide y la enfermedad periodontal. *Revisión integrativa de la literatura. Saltem Scientia Spiritus* 2021;7(1):60-75.

Recibido: 3/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



12.- Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, Blanco J, Aldrey JM. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):21-31.

13.- Hurtado CA, Bojórquez AY, Montaña PMI, et al. Bacterias asociadas a enfermedades periodontales. *Oral*. 2016;17(54):1374-1378.

14.- Kriauciunas A, Gleiznys A, Gleiznys D, Janužis G. The Influence of Porphyromonas G ingivalis gingivalis Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus*. 2019;11(5):e4775.

15.- Paez G, Tamayo O, Batista B, García R, Guerrero R. Factores de riesgo de

periodontopatías en pacientes adultos. *Correo Científico Médico* 2015;19(2):269-281.

16.- Organización mundial de la salud, salud bucodental, [actualizado 15 de marzo 2022 citado 30 de marzo 2022] disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

17.- Bouziane A, Hamdoun R, Abouqal R, Ennibi O. Global prevalence of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):406-428.

18.- Romito G, Feres M, Gamonal J, Gomez M, Carvajal P, Pannuti C et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America: LAOHA Consensus Meeting Report. *Braz. Oral Res*. 2020; 34(Suppl 1): e027.



- 19.- Secretaría de Salud. Resultados del sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales SIVEPAB 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597944/resultadosSIVEPAB_2019.pdf
- 20.- Sanz M, Tonetti M, Periodontitis. Revista científica de la Sociedad Española de Periodoncia. 2019;15:18-24.
- 21.- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
- 22.- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. Trends Immunol. 2014;35(1):3-11.
- 23.- Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000. 2005;38:135-87.
- 24.- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998;25(2):134-44.
- 25.- Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. Annu Rev Microbiol. 2000;54:413-37.
- 26.- Duran-Pinedo AE, Chen T, Teles R, Starr JR, Wang X, Krishnan K, Frias-Lopez J. Community-wide transcriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. ISME J. 2014;8(8):1659-72.



- 27.- Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. Porphyromonas gingivalis as a Potential Community Activist for Disease. J Dent Res. 2012;91:816–820
- 28.- Farrugia C, Stafford GP, Murdoch C. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Increase Vascular Permeability. J Dent Res. 2020;99(13):1494-1501.
- 29.- Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A, Pelaez M, Duque A, Botero JE, Slots J. Periodontal microbiology in Latin America. Periodontol 2000. 2015;67(1):58-86.
- 30.- Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, Tozum TF, Gaeta M, Ciccì M. Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. Dent J (Basel). 2019;7(4):114.
- 31.- Henry LG, Aruni W, Sandberg L, Fletcher HM. Protective role of the PG1036-PG1037-PG1038 operon in oxidative stress in Porphyromonas gingivalis W83. PLoS One. 2013;8(8):e69645.
- 32.- Martínez A, Carrillo A, Guzmán M, Puerto S, Bermeo E, Pozos G. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal. Nova scientia 2017;9(19): 51-64.
- 33.- Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. Int J Mol Sci. 2020;21(14):5173.
- 34.- Sarre Álvarez D, Cabrera Jardines R, Rodríguez Weber F, Díaz Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad



- cardiovascular. *Med Int Méx.* 2018;34(6):910-923.
- 35.- Dávila CCA. Trend and impact of mortality by cardiovascular diseases in Mexico, 1990-2015. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2019;45(4):1-18.
- 36.- Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017;50(9):847-859.
- 37.- Álvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica. *Medifam* 2001;11(3):20-51.
- 38.- Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol.* 2016;27(Suppl: 3):98-102
- 39.- González Navarro B, Pintó Sala X, Jané Salas E. Relación entre la enfermedad cardiovascular y la afección dental. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc).* 2017;149(5):211-216
- 40.- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, Tang D, Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(3):80.
- 41.- Hamilton, James A, Hasturk Hatice, Kantarci Alpdogan, Serhan Charles N. Van Dyke Thomas. Atherosclerosis, Periodontal Disease, and Treatment with Resolvins. *Current Atherosclerosis Reports.* 2017;19(12):57.



42.- Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S171-S189.

43.- Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. J Clin Periodontol. 2013;40(Suppl 14):S70–84.

44.- Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. Curr Med Chem. 2014;21(34):3936-48.

45.- Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Revista científica de la Sociedad Española de Periodoncia, 2018;1(9), 94-110.

46.- Priyamvara Aditi, Dey Amit K, Bandyopadhyay Dhrubajyoti, Katikineni Veena, Zaghlol Raja, Basyal Binaya, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. Current Atherosclerosis Reports. 2020;22(7):28

47.- Sánchez Pérez I, Pérez Martínez E, Fernández-Britto JE, Fuertes Rufin L. Mala salud oral y algunos factores de riesgos aterogénicos en una población del municipio Plaza de la Revolución. Rev Cubana Invest Bioméd 2007;26(4).



- 48.- Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1327-1334.
- 49.- Gheorghita D, Eördegh G, Nagy F, Antal M. A fogágybetegség mint az atheroscleroticus cardiovascularis betegség rizikófaktora [Periodontal disease, a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease]. *Orv Hetil.* 2019;160(11):419-425.
- 50.- Ziebolz D, Jahn C, Pegel J, Semper Pinnecke E, Mausberg R. F, Waldmann-Beushausen R, Danner B. C. Periodontal bacteria DNA findings in human cardiac tissue - Is there a link of periodontitis to heart valve disease? *International Journal of Cardiology*, 2018;251:74–79.
- 51.- Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, Iheozor-Ejiofor Z. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;11:CD009197.
- 52.- Reyes, L, Herrera, D, Kozarov, E, Roldán, S, Progulske-Fox, A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (suppl. 14): S30–S50.
- 53.- Mahendra J, Mahendra L, Nagarajan A, Mathew K. Prevalence of eight putative periodontal pathogens in atherosclerotic plaque of coronary artery disease patients and comparing them with noncardiac subjects: A case-control study. *Indian J Dent Res.* 2015;26(2):189-95.



- 54.- Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. J Oral Microbiol. 2016;8:33029.
- 55.- Mulhall H, Huck O, Amar S. Porphyromonas gingivalis, a Long-Range Pathogen: Systemic Impact and Therapeutic Implications. Microorganisms. 2020;8(6):869.
- 56.- Díaz Zúñiga J, Yáñez Figueroa J, Melgar Rodríguez S, Álvarez Rivas C, Rojas Lagos C, Vernal Astudillo R. Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral, 2012;5(1):40–45.
- 57.- Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. Adv Protein Chem Struct Biol. 2020;120:45-84.
- 58.- Sheets SM, Robles-Price AG, McKenzie RM, Casiano CA, Fletcher HM. Gingipain-dependent interactions with the host are important for survival of Porphyromonas gingivalis. Front Biosci. 2008;13:3215-38.
- 59.- Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, Sun J, Cheng X, Dong N, Hu Y, Chen L. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas Gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. Circ Res. 2020;126(6):e15-e29.
- 60.- Suh JS, Kim S, Boström KI, Wang CY, Kim RH, Park NH. Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial–



mesenchymal transition in mice *Int J Oral Sci.* 2019;11(3):21.

61.- Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S30–50.

62.- Mougeot JC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FK. *Porphyromonas gingivalis* is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1281562.

63.- Nikolaeva EN, Tsarev VN, Tsareva TV, Ippolitov EV, Arutyunov SD. Interrelation of Cardiovascular Diseases with Anaerobic Bacteria of Subgingival Biofilm. *Contemp Clin Dent.* 2019;10(4):637-642.

64.- Dwiyantri, Stephani; Soeroso, Yuniarti; Sunarto, Hari; Radi, Basuni (2017). AIP Conference Proceedings. Biomedical engineering's recent progress in biomaterials, drugs development, and medical devices: Proceedings of the First International Symposium of Biomedical Engineering (ISBE 2016) - Depok City, Indonesia (31 May–1 June 2016)] - Relationship between quantitative measurement of *Porphyromonas gingivalis* on dental plaque with periodontal status of patients with coronary heart disease. 1817-030003.

65.- Kim HJ, Cha GS, Kim HJ, Kwon EY, Lee JY, Choi J, Joo JY. *Porphyromonas gingivalis* accelerates atherosclerosis through oxidation of high-density lipoprotein. *J Periodontal Implant Sci.* 2018;48(1):60-68.



**ACTA
BIOCLINICA**

Trabajo Original

Ma. Ponce y Col

Volumen 13, N° 25, Enero/Junio 2023

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

66.- Contreras A, Ramírez J, Relación entre
Periodontitis y Enfermedad Cardiovascular.
Revista Clínica de Periodoncia,
Implantología y Rehabilitación Oral
2009;2(2):91-97.

Recibido: 3/2/2022
Aceptado: 4/4/2023



**EVALUANDO LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA DE
ADIPOESTRUCTURACIÓN FACIAL: A PROPÓSITO DE UNA SERIE DE
CASOS.**

Víctor García-Guevara^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-0692-981X>

Gladys Velazco-Viloria^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-0571-8519>

1. **Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética. Caracas, Venezuela**
2. **Catedra Libre de Estética facial y Medicina Regenerativa. Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela**

CORRESPONDENCIA: Urbanización El Marqués, Sector Horizonte, Calle Maracay, Quinta Riva., Caracas 1071, Miranda, Venezuela

EMAIL: gvelazcoula@gmail.com

REUMEN

La adipoestructuración facial es una técnica encaminada a la estructuración y organización celular de los panículos adiposos faciales a partir de la estimulación mecánica vectorial, definida por Velazco G. de la siguiente manera: “La adipoestructuración facial se define como una técnica encaminada a la reorganización paniculopática de los compartimientos grasos faciales en función a su estructura, fisiología y biomecánica, sin extraerlos en ninguna circunstancia”. Se propone un estudio en un período comprendido entre Abril – Julio del 2021, controlado con tratamiento diferido de tres sesiones, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la técnica de adipoestructuración facial, 25 pacientes femeninas entre 40 y 55 años fueron evaluadas

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



se les sometió a tres sesiones con intervalos de cada 15 días, y posteriormente se llevó a cabo un seguimiento de rutina para seguridad y eficacia cada 30 días durante 6 meses. La seguridad fue medida de la siguiente manera: los sujetos evaluaron su dolor en el lugar del tratamiento después de cada aplicación en una escala analógica visual (EVA) de 100 mm. Durante 14 días después de cada visita de tratamiento, los sujetos registraron la naturaleza, la gravedad y la duración de cualquier evento local en el lugar de la aplicación en un diario de respuestas comunes al tratamiento (RCT) de 14 días. Cualquier trastorno persistente en el punto de tiempo de 14 días se consideró automáticamente un efecto adverso. Según lo evaluado por utilizando GAIS, el grado de mejora estética en la semana 8 después de la última sesión fue significativamente importante (92,5 %). Después de la semana 20, las mejorías valoradas con el GAIS seguían siendo visible en el 76,9 % de los sujetos. La proporción de sujetos satisfechos con el tratamiento alcanzó un máximo del 91,8 % en la semana 4 y fue del 74,3 % en la semana 24. La adipoestructuración facial representa una modalidad efectiva y segura de abordaje terapéutico para mejorar las condiciones del envejecimiento facial, representando una alternativa que condiciona la recuperación de las condiciones biomecánicas de los compartimientos adiposos faciales en beneficio de la creación de mayores fuerzas antigravitatorias en los tejidos.

PALABRAS CLAVE: panículos adiposos, reposición estructural, adipoestructuración facial, canulamientos.

CORRESPONDENCIA:

**EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF FACIAL
ADIPOSTRUCTURE TECHNIQUE: A CASE SERIES.**

ABSTRACT

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



Facial adipostructure is a technique aimed at the structuring and cellular organization of facial adipose panniculi by means of mechanical vector stimulation, defined by Velazco G. as follows: "Facial adipostructuring is defined as a technique aimed at the panniculopathic reorganization of facial fat compartments according to their structure, physiology and biomechanics, without extracting them under any circumstances". A study is proposed in a period between April - July 2021, controlled with deferred treatment of three sessions, designed to evaluate the safety and efficacy of the technique of facial adipostructure, 25 female patients between 40 and 55 years were evaluated and underwent three sessions with intervals of every 15 days, and then a routine follow-up for safety and efficacy was carried out every 30 days for 6 months. Safety was measured as follows: subjects assessed their pain at the treatment site after each application on a 100 mm visual analog scale (VAS). For 14 days after each treatment visit, subjects recorded the nature, severity, and duration of any local events at the application site in a 14-day common treatment response (CTR) diary. Any persistent disturbance at the 14-day time point was automatically considered an adverse effect. As assessed by using GAIS, the degree of aesthetic improvement at week 8 after the last session was significantly important (92.5%). After week 20, the improvements assessed with the GAIS were still visible in 76.9 % of the subjects. The proportion of subjects satisfied with the treatment reached a maximum of 91.8 % at week 4 and was 74.3 % at week 24. Facial adipostructure represents an effective and safe modality of therapeutic approach to improve the conditions of facial aging, representing an alternative that conditions the recovery of the biomechanical conditions of the facial adipose compartments in benefit of the creation of greater anti-gravitational forces in the tissues.

KEY WORDS: adipose panicles, structural repositioning, facial adipostructure, cannulations.

INTRODUCCION

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



Los signos del envejecimiento facial, como las arrugas y los pliegues pueden tener efectos psicológicos, emocionales y sociales nocivos alterando la autopercepción y la forma en que los demás ven a las personas (1, 2). El rostro, comúnmente definido como una combinación de rasgos armoniosos, simétricos y equilibrados transmite sentimientos positivos, y debido a ello, el tratamiento exitoso del envejecimiento facial que logre resultados atractivos y de aspecto natural puede tener un impacto positivo sustancial en la autoimagen de un individuo. Por esta razón durante la última década se impone un conocimiento profundo de la anatomía del rostro, para identificar los cambios ejercidos por el proceso de envejecimiento en diferentes tejidos, y como en cada uno de los diferentes procedimientos la base la constituye este conocimiento anatómico subyacente, la comprensión de su composición tridimensional y el concepto de capas, lo cual constituye un elemento crucial para

aplicaciones seguras, naturales y resultados duraderas.

El conocimiento sobre la etiología de los cambios del envejecimiento facial se ha desarrollado considerablemente, pasando de un simple enfoque en la gravedad y la laxitud de la piel a una comprensión cada vez mayor de que el envejecimiento es un proceso complejo, dinámico e integrado que involucra todas las capas de la anatomía facial (3, 4). El envejecimiento facial es un proceso complejo y dinámico que se da como resultado de cambios en la piel, el esqueleto y el tejido blando subcutáneo. La comprensión de estos cambios es clave para restaurar adecuadamente las características faciales naturales, atractivas y juveniles en los procedimientos de rejuvenecimiento facial. Con la edad, el esqueleto facial sufre una rotación en el sentido de las agujas del reloj del tercio medio facial en relación con la base del cráneo, con aumento de tamaño y desplazamiento posterior del maxilar, agrandamiento de



la apertura orbitaria y disminución del tamaño de la mandíbula tanto en el plano horizontal como en el vertical (5). Estos cambios desplazan efectivamente los ligamentos de retención y el tejido blando que recubren la cara, lo que a su vez provoca la desinflación de distintos compartimentos de grasa facial y da la apariencia de una mayor laxitud de la piel y pliegues prominentes en las regiones nasolabial, periorbitaria y de la papada (6, 7).

La grasa proporciona un soporte estructural crucial para la cara, y los cambios que se presentan en los tejidos blandos asociados con la edad pueden requerir un aumento de volumen, así como la resuspensión del tejido ptósico. Sobre la base de estos principios, es que se ha planteado el desarrollo de una técnica que busca el abordaje terapéutico de los compartimentos grasos faciales con el fin de promover su reestructuración en base a la estimulación de actividad mecánica y química, para contribuir con elementos que permitan la mayor

sujeción de los tejidos basada en la estimulación y conformación de una retinacula cutis fuerte y con mayor potencial antigravitatorio. La adipoestructuración facial es una técnica encaminada a la estructuración y organización celular de los panículos adiposos faciales a partir de la estimulación mecánica vectorial, definida por Velázco G. de la siguiente manera: “La adipoestructuración facial se define como una técnica encaminada a la reorganización paniculopática de los compartimentos grasos faciales en función a su estructura, fisiología y biomecánica, sin extraerlos en ninguna circunstancia” (8).

Esta novedosa concepción terapéutica combina la estimulación mecánica de los panículos adiposos faciales superficiales y los espacios interseptales, con el fin de conseguir una reorganización adecuada del tejido. Igualmente se lleva a cabo una estimulación química con el uso de activos que permite el estímulo de flexibilidad metabólica adipocitaria, con



el fin de generar una adecuación de la respuesta a la mayor generación de material conectivo útil y funcional, que permita la restitución de fuerzas que contribuyan a la estructura celular. Se ha podido identificar que el grado de flacidez aumenta con la disminución de la densidad de la retináculo cutis (RC), existiendo una correlación positiva entre la elasticidad biológica (medida en valores de U_r / U_f) del tejido subcutáneo (9). De igual manera, se ha podido poner en evidencia que la dermis debajo de una arruga se vuelve más delgada a medida que la arruga se profundiza, y que este adelgazamiento de la dermis se detiene cuando se vuelve más delgada que la mitad de su espesor original. En general, las ríides dejan de profundizarse en este punto, mientras que algunas desarrollan una invaginación mayor en la capa del tejido subcutáneo, por lo que estos cambios estructurales de la retináculo cutis podrían informar a la invaginación dérmica y a la progresión de las arrugas (10, 11).

Micro-mecánicamente, un depósito de tejido adiposo puede describirse como una estructura de espuma de células cerradas. Las características mecánicas de dicho sistema dependen principalmente del grosor de la estructura fibrótica pericelular que contiene colágeno tipo IV y VI, que puede variar significativamente según el tipo de tejido adiposo. La fibrosis intercelular contribuye poco a la rigidez mecánica total es más importante la pericelular. El tamaño de celda promedio y no la distribución es importante para la rigidez mecánica. La aparición local de pequeños adipocitos (a través de la lipólisis) mejora las características mecánicas, de allí que dos subpoblaciones diferentes de adipocitos de tamaños muy diferentes pueden demostrar una heterogeneidad espacial de sus propiedades mecánicas (12). Los cambios celulares y fibróticos con el envejecimiento pueden ser muy diferentes influyendo significativamente en la apariencia total del envejecimiento facial. Un aumento de la diferencia de



módulos mecánicos en los compartimentos vecinos puede producir una presión mecánica sobre los septos conduciendo a su deformación y el consiguiente debilitamiento. Este efecto se puede observar clínicamente en el surco nasolabial y labiomandibular, en donde medial a ambos surcos, se puede identificar un tejido adiposo blanco fibroso, mientras que lateral a ellos, está presente el tejido adiposo blanco estructural. En el proceso de envejecimiento las propiedades mecánicas cambian y conducen a un abultamiento del tejido menos estable mecánicamente debido a la gravedad (13). Se ha podido demostrar en cultivo de adipocitos con fibroblastos, que los adipocitos hipertróficos pueden suprimir la actividad sintética de los fibroblastos mediante la liberación de ácidos grasos libres, mientras que los pequeños adipocitos no tenían tal efecto. De la misma manera se ha corroborado que el incremento de tejido adiposo se correlaciona con la disminución del contenido de fibras elásticas en la dermis

y que esta degradación puede estar relacionada con una actividad significativamente elevada de las metaloproteinasas de la matriz; por lo que, una expansión del tejido adiposo puede inducir una degradación relativamente rápida de las fibras elásticas en la dermis cambiando sus características mecánicas en la escala mesoscópica (14, 15, 16, 17).

En base a todo este conocimiento, la inducción de actividad metabólica acompañada de la estimulación de la reposición fibrilar contribuiría con los mecanismos de adipoestructuración favoreciendo el reposicionamiento natural de los tejidos en beneficio del rejuvenecimiento facial.

METODOLOGIA

Este estudio fue llevado a cabo en la Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética (FUCEME), en un período comprendido entre Abril – Julio del 2021, controlado con tratamiento diferido de tres sesiones, diseñado para



evaluar la seguridad y la eficacia de la técnica de adipoestructuración facial. Las participantes, 25 pacientes femeninas entre 40 y 55 años fueron evaluadas teniendo como criterios de inclusión no haber tenido ningún procedimiento de medicina estética en los últimos 8 meses antes del inicio del tratamiento planteado, no tener lesiones sobre la superficie cutánea, no presentar condiciones sistémicas o ingesta de medicamentos que puedan afectar la condición del tejido adiposo. Se les sometió a tres sesiones con intervalos de cada 15 días, y posteriormente se llevó a cabo un seguimiento de rutina para seguridad y eficacia cada 30 días durante 6 meses.

Para la ejecución de la técnica se utilizaron cánulas de 25 G x 50 mm, inyectoras de 1 mililitro para la infiltración del coctel farmacológico. Se realizó el diseño y marcaje y se trabajaron los compartimientos faciales superficiales aplicando estimulación mecánica anteroposterior de 3 a 5

movimientos por vez, para finalmente administrar una mezcla con lipolíticos y elementos de acción vascular. Posteriormente una vez finalizada la acción sobre los compartimientos adiposos, se procedió a ingresar a los interseptum sin practicar movimientos de tracción y se depositó una combinación de activos para generar síntesis de matriz extracelular.

La seguridad fue medida de la siguiente manera: los sujetos evaluaron su dolor en el lugar del tratamiento después de cada aplicación en una escala analógica visual (EVA) de 100 mm. Durante 14 días después de cada visita de tratamiento, los sujetos registraron la naturaleza, la gravedad y la duración de cualquier evento local en el lugar de la aplicación en un diario de respuestas comunes al tratamiento (RCT) de 14 días. Cualquier trastorno persistente en el punto de tiempo de 14 días se consideró automáticamente un efecto adverso.

Los criterios de valoración de la eficacia del estudio se instituyeron mediante la

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



aplicación de la Escala de Mejora Estética Global (GAIS); y satisfacción del sujeto, la cual se llevó a cabo las semanas 4 y 8 después de haber practicado la última sesión.

RESULTADOS

Según lo evaluado por utilizando GAIS, el grado de mejora estética en la semana 8 después de la última sesión fue significativamente importante (92,5 %). Después de la semana 20, las mejorías valoradas con el GAIS seguían siendo visible en el 76,9 % de los sujetos. La proporción de sujetos satisfechos con el tratamiento alcanzó un máximo del 91,8 % en la semana 4 y fue del 74,3 % en la semana 24. En relación con la Escala de apariencia y sensación natural el porcentaje de sujetos que puntuaron su apariencia y sensación natural como $\geq 7/10$ fue del 46 % antes del tratamiento, del 88,8 % en la semana 8 después del

tratamiento y del 87,2 % en la población agrupada en la semana 24.

Los eventos adversos fueron registrados por el investigador tratante y por las pacientes participantes en las visitas del estudio. No hubo eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, eventos no anticipados relacionados con el dispositivo o de inicio tardío, complicaciones nodulares o eventos de compromiso vascular. El 11,3 % de los pacientes refirió algo de edema y eritema en las zonas de tratamiento con una duración máxima de 72 horas auto determinado sin necesidad de ninguna intervención. La puntuación media en la EAV de 100 mm para el dolor fue de 19,9 mm (intervalo de confianza [IC] del 95 % [17,1–22,6]) durante la aplicación inicial y de 3,1 mm (IC del 95 % [2,0–4,3]) 15 minutos después de la aplicación como se puede apreciar en la figura 1, 2 y 3



Figura 1. Paciente evaluado 72 horas después del tratamiento, nótese la mejoría volumétrica si como la ausencia casi total de molestias post tratamiento.



Figura 2. Paciente evaluada dos semanas después del tratamiento realizado nótese la mejoría en angulaciones faciales sin molestias reportadas y con un grado de satisfacción elevado.



Figura 3. Paciente evaluada tres semanas después del procedimiento con mejorías evidentes y un alto grado de satisfacción al tratamiento.

DISCUSION

Desde 2007, a raíz de una mayor descripción de los compartimentos de grasa facial superficiales hemos ido aumentando más nuestra comprensión de su ubicación anatómica y sus cambios relacionados con la edad (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Como los

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023

compartimentos grasos superficiales son distintos y están separados entre sí por tabiques, los análisis deben realizarse de acuerdo con su ubicación anatómica precisa. Esto permitiría la descripción de los cambios específicos de cada compartimento de forma individual y, en última instancia, permitiría a los médicos tratar de forma más detallada. Por lo que



se debe comprender que la grasa subcutánea facial está muy compartimentada, y que, debido a ello, y estar constituida de múltiples regiones anatómicas discretas, es poco probable que envejezca como una masa confluyente.

Un rostro joven se caracteriza por una transición suave entre los compartimentos subcutáneos: el envejecimiento conduce a cambios bruscos de contorno entre estas regiones. Esto puede ocurrir debido a la pérdida de volumen descrita por Lambros (27) o a la mala posición de compartimentos específicos por varias causas. La atenuación de los ligamentos por sí sola sería insuficiente para explicar los cambios en los compartimentos, especialmente a la luz de la arquitectura septada de los compartimentos de grasa que se observan. Los compartimentos grasos experimentan cambios específicos debido al proceso de envejecimiento (5, 28). En algunos compartimentos los principales cambios

son el aumento de volumen; en otros la reducción de volumen o ptosis. La capacidad de comprender estos cambios es fundamental para realizar una correcta evaluación del envejecimiento facial.

Las principales modificaciones relacionadas con la edad, como indican muchos estudios basados en disecciones de cadáveres y la experiencia clínica, son diferentes en los compartimentos grasos superficiales en comparación con los profundos. Esta evaluación se confirma en la literatura científica reciente sobre el proceso de envejecimiento de la estructura craneocervicofacial. Por ejemplo, en la grasa superficial medial de la mejilla, el proceso de envejecimiento provoca un aumento de volumen global con un cambio de volumen inferior dentro del compartimento de grasa, aumentando el volumen en los dos tercios inferiores y se mantiene estable en el superior (19). Igualmente, cambios similares se observan en la grasa nasolabial que muestra un cambio de volumen inferior



del tejido graso. En pacientes de edad avanzada, el diámetro sagital del tercio superior es menor y el diámetro sagital del tercio inferior es mayor (19). Estas modificaciones crean un aumento de volumen general de la parte inferior de la almohadilla de grasa malar debido a la ptosis y la migración caudal del tejido graso. Por esta razón, el envejecimiento de la almohadilla de grasa malar puede describirse generalmente como ptósico/“hipertrófico”, contribuyendo al aumento de la profundidad del surco nasolabial (20, 29).

Bajo todo el conocimiento en el proceso de envejecimiento del tejido graso facial, y la forma en que este puede responder bioquímica y mecánicamente se plantea esta propuesta terapéutica, que bajo el elemento de evaluación de eficacia demuestra tener un valor asertivo en las mejorías de las condiciones y disminución de los signos estigmáticos que aparecen con la edad. De igual manera se pudo evidenciar la seguridad del procedimiento, lo cual lleva a que el

restablecimiento del paciente sea casi de inmediato, sin ocasionar molestias persistentes o inducir a la aparición de efectos adversos de importancia.

CONCLUSION

La adipoestructuración facial representa una modalidad efectiva y segura de abordaje terapéutico para mejorar las condiciones del envejecimiento facial, representando una alternativa que condiciona la recuperación de las condiciones biomecánicas de los compartimentos adiposos faciales en beneficio de la creación de mayores fuerzas antigravitatorias en los tejidos.

Bibliografía

1. Gupta MA, Gilchrest BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin.* 2005;23(4):643-648.
2. Reilly MJ, Tomsic JA, Fernandez SJ, Davison SP. Effect of facial rejuvenation surgery on perceived



- attractiveness, femininity, and personality. *JAMA Facial Plast Surg*. 2015;17(3):202-207.
3. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthet Surg J*. 2021 Sep 14;41(10):1107-1119.
 4. Cotofana S, Fratila AA, Schenck TL, Redka-Swoboda W, Zilinsky I, Pavicic T. The Anatomy of the Aging Face: A Review. *Facial Plast Surg*. 2016 Jun;32(3):253-60.
 5. Farkas J P, Pessa J E, Hubbard B, Rohrich R J. The science and theory behind facial aging. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(01):e8–e15.
 6. Glasgold R, Glasgold M, Lam S. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. Complementary fat grafting; pp. 321–332.
 7. Rohrich R JPJ, Pessa J E. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery *Plast Reconstr Surg* 2007;119(7):2219–2227., discussion 2228–2231.
 8. Velazco Vilorio, G. J. Adipoestructuración facial. *Acta Bioclinica* 2020, 10(20).
 9. Sakata A et al. Relationship between the retinacula cutis and sagging facial Skin. *Skin Res Technol*. 2017;1–6.
 10. Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. The relationship between wrinkle depth and dermal thickness in the forehead and lateral canthal region. *Arch Dermatol*. 2011;147(7):822-828.
 11. Nash LG, Phillips MN, Nicholson H, Barnett R, Zhang M. Skin ligaments: regional distribution and variation in morphology. *Clin Anat*. 2004;17(4):287-293.
 12. Alkhouli N, Mansfield J, Green E, et al. The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- the structure and composition of the extracellular matrix. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(12):E1427–E1435.
13. Kruglikov I, Trujillo O, Kristen Q, Isac K, Zorko J, Fam M, Okonkwo K, Mian A, Thanh H, Koban K, Sclafani AP, Steinke H, Cotofana S. The Facial Adipose Tissue: A Revision. *Facial Plast Surg.* 2016 Dec;32(6):671-682.
14. Ezure T, Amano S. Negative regulation of dermal fibroblasts by enlarged adipocytes through release of free fatty acids. *J Invest Dermatol* 2011;131(10):2004–2009.
15. Ezure T, Amano S. Increment of subcutaneous adipose tissue is associated with decrease of elastic fibres in the dermal layer. *Exp Dermatol* 2015;24(12):924–929.
16. Sherratt MJ. Tissue elasticity and the ageing elastic fibre. *Age (Dordr)* 2009;31(4):305–325.
17. Ezure T, Hosoi J, Amano S, Tsuchiya T. Sagging of the cheek is related to skin elasticity, fat mass and mimetic muscle function. *Skin Res Technol* 2009;15(3):299–305.
18. Cotofana S, Schenck TL, Trevidic P, et al. Midface: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(Suppl):219S–234S.
19. Gierloff M, Stöhring C, Buder T, Gassling V, Açil Y, Wiltfang J. Aging changes of the midfacial fat compartments: A computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:263–273.
20. Gierloff M, Stöhring C, Buder T, Wiltfang J. The subcutaneous fat compartments in relation to aesthetically important facial folds and rhytides. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65:1292–1297.



21. Pessa JE. SMAS fusion zones determine the subfascial and subcutaneous anatomy of the human face: Fascial spaces, fat compartments, and models of facial aging. *Aesthet Surg J.* 2016;36:515–526.
22. Pezeshk RA, Stark RY, Small KH, Unger JG, Rohrich RJ. Role of autologous fat transfer to the superficial fat compartments for perioral rejuvenation. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:301e–309e.
23. Pilsl U, Anderhuber F. The septum subcutaneum parotideo-massetericum. *Dermatol Surg.* 2010;36:2005–2008.
24. Pilsl U, Anderhuber F. The chin and adjacent fat compartments. *Dermatol Surg.* 2010;36:214–218.
25. Mertens A, Foyatier JL, Mojallal A. Quantitative analysis of mid-face fat compartments mass with ageing and body mass index, anatomical study. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016;61:798–805.
26. Mendelson BC, Jacobson SR. Surgical anatomy of the mid-cheek: Facial layers, spaces, and the midcheek segments. *Clin Plast Surg.* 2008;35:395–404; discussion 393.
27. Lambros, V. Personal communication. July 2006.
28. Dulguerov N, D’Souza A. Update on treatment rationale and options for the ageing face. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 269-275.
29. Owsley JQ, Roberts CL. Some anatomical observations on midface aging and long-term results of surgical treatment. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 258-268.



**ANTAGONISMO DEL MUSCULO MALARIS CUANDO ES TRATADO EL
SISTEMA MUSCULOAPONEUROTICO SUPERFICIAL CON
MICRODILUCIONES DE TOXINA BOTULINICA**

Zulay Rivera^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-1278-6691>,
Ingrid Rivera^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-9073-5841>, Víctor
Ollarves¹ <https://orcid.org/0000-0002-6245-0854>, Denisse Ortiz¹, Dennis
Lugo^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-1797-7489>, Isabel Hagel^{1,3} <https://orcid.org/0000-0003-4464-1830>, Nancy Diaz⁴, Gladys Velazco⁵ <https://orcid.org/0000-0002-0571-8519>.

1. Unidad Médico Estética Láser (UNIMEL), Caracas Venezuela.
2. Escuela JM Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
3. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela
4. Catedra de Estética Facial y Medicina Regenerativa, Facultad de Odontología,
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

CORRESPONDENCIA: Zulay Rivera, Unidad Médico Estética Láser UNIMEL. C.C.
Terras Plazas, Torre Médica, Piso 11. Urb. Terrazas de Club Hípico. Caracas, Venezuela.
Fax/Telefono +582124166145991 Postal address: Caracas 1080

Recibido: 1/01 /2023
Aceptado: 4/4/2023



EMAIL [unimelpublicaciones@ gmail.com](mailto:unimelpublicaciones@gmail.com), drazulayderma@gmail.com

RESUMEN

Muchos factores son responsables del aspecto del envejecimiento facial, como la laxitud de la piel, y los músculos de expresión facial juegan un papel importante en este proceso de laxitud, estos músculos se distribuyen en grupos funcionales alrededor de la cara y con el envejecimiento, los tejidos blandos faciales descienden gradualmente, perdiendo volumen y elasticidad. Fibras musculares externas de la parte orbitaria generalmente se extienden más allá del borde orbitario a las regiones periorbitarias, incluidas las mejillas, la frente y las sienes, e interdigital con los músculos circundantes. Entre ellos se han descrito haces musculares como el Malaris, localizado justo debajo de la piel en la región lateral del músculo Orbicular del ojo (Orbicularis oculi). Este estudio presenta el primer reporte de resultados preliminares en la población latina del efecto de la toxina botulínica (BoNT-A) en el músculo Malaris, como tratamiento intradérmico mínimamente invasivo para el rejuvenecimiento facial. Se evaluaron 10 mujeres de origen latino, con fototipos Fitzpatrick predominante de III y IV (60%), con una media de edad $42,5 \pm 7,5$ años; a las cuales se le aplicó BoNT-A, en la parte lateral del músculo Orbicular del ojo a nivel de la dermis, en el borde lateral de la zona temporal, en el haz lateral del músculo Malaris y a lo largo de la mandíbula por el Platisma. A través del análisis de las medidas antropométricas faciales fotografías digitales y 3D, se observó un rejuvenecimiento y remodelado facial postratamiento en estas pacientes, procedimiento mínimamente invasivo y seguro, que ejerce un efecto lifting hacia el origen del músculo de la fascia temporalis superficialis con cambios ($p < 0,05$) en el perfilado de la nariz, levantamiento de las cejas, sumado a un cambio ($p < 0,05$) de un contorno facial más ovalado, disminución de las arrugas a nivel de la sien y de la frente, mengua de las bolsas malares, con una piel lisa y brillante.

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



PALABRAS CLAVE: Malaris, Orbicularis oculi, rejuvenecimiento, lifting, latino, BoNT-A

**ANTAGONISM OF THE MALARIS MUSCLE WHEN THE SUPERFICIAL
MUSCULOAPONEUROTIC SYSTEM IS TREATED WITH MICRODILUTIONS
OF BOTULINUM TOXIN.**

ABSTRACT

Many factors are responsible for the appearance of facial aging, such as skin laxity. The muscles of facial expression play an important role in this laxity process, these muscles are distributed in functional groups around the face and with aging, facial soft tissues gradually descend, losing volume and elasticity. External muscle fibers of the orbital part usually extend beyond the orbital rim to the periorbital regions, including the cheeks, forehead, and temples, and interdigitate with the surrounding muscles. Among them, muscle bundles such as the Malaris, located just below the skin in the lateral region of the Orbicularis oculi (Orbicularis oculi) muscle, have been described. This study presents the first report of preliminary results in the Latino population on the effect of botulinum toxin (BoNT-A) on the Malaris muscle as a minimally invasive intradermal treatment for facial rejuvenation. We evaluated 10 women of Latin origin, with Fitzpatrick phototypes III and IV predominant (60%), with a mean age of 42.5 ± 7.5 years; to whom BoNT-A was applied, in the lateral part of the Orbicularis oculi muscle at the level of the dermis, in the lateral border of the temporal area, in the lateral bundle of the Malaris muscle and along the mandible by the platysma. Through anthropometric facial measurements are evaluated from analysis of digital and 3D photographs. Observing a post-treatment facial rejuvenation and remodeling in these

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



patients, a minimally invasive and safe procedure that exerts a lifting effect towards the origin of the superficial temporalis fascia muscle with changes ($p < 0.05$) in the nose outline, lifting of the eyebrows, added to a change ($p < 0.05$) of a more oval facial contour, decrease of the wrinkles at the level of the temple and forehead, a decrease of the malar bags, with smooth and shiny skin.

KEYWORDS: Malaris, Orbicularis oculi, rejuvenation, lifting, latin, BoNT-A.

INTRODUCCIÓN

El rostro humano es una estructura morfológica compleja, que consiste principalmente en músculos mímicos, que funcionan para transmitir intenciones comunicativas en un contexto social a través de la generación de expresiones faciales (1,2). Los músculos mímicos o de la expresión facial, es el grupo muscular funcional de la región facial, entre los cuales se pueden citar al músculo Orbicular del ojo u Orbicular de los párpados (Orbicularis oculi), como representación entre ellos, debido al rasgo característico en el movimiento de los ojos, gracias a las tres partes que lo conforman: orbitaria, palpebral y lagrimal

(3). Otros estudios, han reportado que además de desempeñar un papel importante en la producción de movimiento alrededor de la región orbital, actúa sobre la apariencia y el envejecimiento facial (4–7).

Muchos factores son responsables de la aparición del envejecimiento facial. Con la edad, los tejidos blandos del rostro se hundien gradualmente, pierden volumen y elasticidad (8,9), se atrofian, estiran o se vuelven más finos, sobre todo, los músculos alrededor del ojo (5,6,10), que, sumados al movimiento repetitivo de la contracción muscular y la gravedad, hacen que el envejecimiento facial se remarque aún más (8).

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



En este sentido, la región de la zona media del rostro es muy importante, ya que contribuye con el aspecto juvenil del rostro. Asimismo, la flacidez cutánea desempeña un rol principal, debido a que cuanto más flácida esta la piel, más envejecido se observa el rostro.

En relación con la anatomía del musculo Orbicular de los ojos, la parte orbitaria se origina en el ligamento palpebral medial, la apófisis nasal del hueso frontal y la apófisis frontal o ascendente del maxilar (11,12). Además, esta zona suele extender las fibras musculares externas más allá del reborde orbitario hasta las regiones peri orbitales, incluidas las mejillas, la frente y las sienes (11), e inter digitan con los músculos circundantes, especialmente en la región inferior a la parte orbitaria (12), incluidos los músculos Levator labii superioris, Levator labili superioris, Cigomático mayor y Cigomático menor (3). No obstante, en la región entre las fibras de extensión inferior de la parte orbital del músculo Orbicular de los ojos y

los músculos faciales adyacentes antes mencionados, se encuentran haces musculares distintivos, definidos como músculo Malaris (13) y se divide en dos partes, la medial y lateral (14).

La acción del músculo Malaris, a través de la extensión de las fibras musculares, previene precisamente esta expansión de tejido blando en la zona media del rostro, al ayudar a los ligamentos restrictivos del músculo Orbicular de los ojos a mantener la capa de grasa malar alrededor del cigoma en acción sinérgica (6). Aunque el músculo Orbicular de los párpados es el principal responsable del envejecimiento del tercio medio facial, el músculo Malaris situado en la región peri orbitaria también está implicado en el envejecimiento facial (5,15,16).

Hasta la fecha, la comprensión y los detalles anatómicos reportados del músculo Malaris son limitados y escasos (5). Sin embargo, estos estudios han evaluado el desempeño de este músculo Malaris, así como su importancia clínica

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



para la estética y rejuvenecimiento facial (5,6,15), indicando que su haz lateral, Malaris desempeña un papel en la prevención del envejecimiento del rostro y es considerado como un esencial componente muscular del sistema musculo aponeurótico superficial (SMAS), el cual ayuda a mantener y prevenir la laxitud de los tejidos blandos, incluida la piel y la fascia superficial en la zona media del rostro, que retiene esta región al contraer y tirar hacia arriba de los tejidos blandos a los que se une el haz lateral del músculo Malaris (6).

Durante el último medio siglo, la neurotoxina botulínica (BoNT), ha surgido como una de las terapias más versátiles en los trastornos neurológicos y no neurológicos, y entre ellas, es ampliamente utilizada la tipo A (BoNT-A) con fines cosméticos en diversas zonas del cuerpo humano, para la eliminación de arrugas o ritidez faciales habituales, inyectándose en los músculos de la expresión facial inervados por el ramo

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023

motor somático del nervio facial, así como para definir el contorno de la parte inferior de la cara, las pantorrillas y el escote (17). Como todo procedimiento clínico, se requiere del análisis facial, para definir estructuras faciales y rasgos pre y postoperatorios, haciendo uso de algunos puntos faciales antropométricos y líneas de referencia.

En tal sentido, para la presente investigación, se definió un esquema de los puntos antropométricos útiles en el análisis facial.

Rostro frontal: **Tr:** Trichion (línea del cabello); **M:** Metopion (punto medio entre la eminencia frontal bilateral); **G:** Glabella (proyección más anterior de la frente); **S:** Sellion (el punto más profundo de la concavidad nasofrontal); **R:** Rhinion (unión en la línea media entre el hueso y el cartílago nasal); **P:** Pronasal (ápice nasal, punta nasal); **SN:** Subnasal (el punto en el que se une el tabique nasal); **Pg:** Pogonion (el punto más prominente del tejido blando del mentón); **Gn:** Gnathion (la parte más



baja del tejido blando del mentón); **F**: Eminencia frontal; **SON**: Escotadura supraorbital; **IOF**: Foramen infraorbital; **MF**: Foramen mental; **ZT**: Tubérculo cigomático (punto más posterior de la apófisis frontal del hueso cigomático); **MA**: Ángulo mandibular

Rostro de perfil o lateral: **tg**: trago de la oreja; **Ce**: canto externo del ojo; **A**: ala nasal; **c**: comisura labial; **m**: mentón.

En este sentido, a través de este estudio se planteó evaluar el efecto, la seguridad y efectividad de la BoNT-A como tratamiento de rejuvenecimiento facial cuando es aplicado en el haz frontal del músculo Malaris y el Platisma en mujeres latinas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra del estudio.

La muestra estuvo conformada por diez (10) pacientes que acudieron a la consulta en la Unidad Médico Estética Láser (UNIMEL), Caracas, Venezuela, para

tratamiento de rejuvenecimiento facial, y fueron evaluados para este estudio.

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta que fueran de sexo femenino, mayor de 18 años, con disposición a participar en el mismo, aceptando la obligación de no recibir ningún otro procedimiento facial durante el período de seguimiento, además de no haberse realizado rellenos faciales previos durante 12 meses antes del estudio, asimismo sin inyección previa de neuromoduladores en el tercio superior, la zona adyacente al musculo Malaris y el Platisma.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: embarazo o lactancia actual, hipersensibilidad o alergia a la BoNT-A, trastornos conocidos de la contractilidad muscular normal, presencia de infección en el sitio de la inyección, incapacidad para cumplir con los exámenes de seguimiento y abstenerse de procedimientos faciales durante el período de 6 meses del estudio.



El trabajo fue aprobado por la comisión ética de UNIMEL constituida por profesionales independientes que no tienen ningún vínculo de trabajo con UNIMEL de acuerdo con los lineamientos establecidos por la OMS (18).

Los procedimientos se realizaron de conformidad con la Declaración de Helsinki (19), de acuerdo con las leyes regionales y las buenas prácticas clínicas para estudios en sujetos humanos. Previo al protocolo, se obtuvo consentimiento informado escrito y verbal de cada paciente tanto para el tratamiento como para su conformidad en el uso de datos incluyendo fotografías digitales con fines científicos y educativos.

Procedimiento de inyección.

El procedimiento clínico se realizó bajo los parámetros de Malaris Technique® usando micro diluciones a una dosis de 0.25 de unidad biológica desde la zona

superior al pabellón auricular limitando la galea aponeurótica temporo occipital con cinco punciones a una distancia de 0.3 mm de separación entre cada una, posteriormente se procede a seguir la línea por delante de la zona pretragal hasta llegar al ángulo goniáco y seguir por el borde mandibular hasta 1 cm por delante del ligamento mentoniano, incluyendo en el marcaje el espacio interseptal de la rama y del borde mandibular, el número de unidades dependerá del numero de punciones, para el calculo de la dosis deben contarse el numero de puntos marcados y ser multiplicados por 0.25 de esa manera se tienen el número de unidades biológicas francas para posteriormente ser diluidas con una solución de solución 0.9 y lidocaína con epinefrina, preparada uno a uno en una jeringa de 2 ml. (Figura 1).

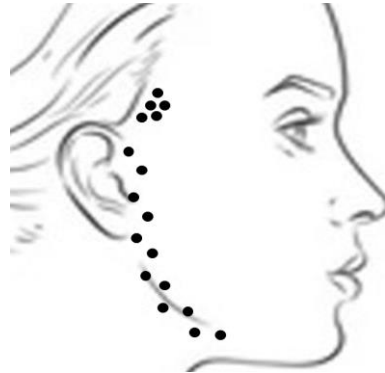


Figura 1. Esquema de la inyección fuente propia.

Evaluación de las pacientes.

Las pacientes fueron evaluadas mediante análisis de fotografías digitales y 3D, antes y después del tratamiento. La eficacia fue estimada mediante valoración visual y palpación física del área de intervención, así como por el grado de satisfacción de la paciente. En conjunto, se realizaron análisis de imágenes de antropometría facial, mediante el software 3D LifeViz Mini™ (QuantifiCare®) de fotografías 3D, las cuales también fueron analizadas y contrastadas con el software ImageJ v1.53e (National Institutes of Health, USA).

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023

Se calcularon los grados que se forman entre las rectas que van desde el trago de la oreja (tg) al canto externo del ojo (Ce), al ala nasal (A), a la comisura labial (c) y al mentón (m), (ver figura 2a).

Asimismo, se cuantificaron las distancias, medidas en milímetros (mm) (Figura 2b), que van desde los puntos: trichion (Tr) al metopion (M), de M al glabella (G), de la G al Sellion (S), de S al rhinion (R), del R al pronasal (P), del P al subnasal (SN), del SN al pogonion (Pg), del Pg al gnathion (Gn), de la eminencia frontal (E) al punto escotadura supraorbital (SON), de la SON al foramen infraorbital (IOF), del IOF al

foramen mental (FM), desde el tubérculo cigomático (ZT) al ángulo mandibular (MA), incluyendo además las distancias trazadas desde ZT hasta F, SON, IOF y

MF; igualmente las que van desde G hasta F, SON e IOF, antes y después del tratamiento para cada paciente.

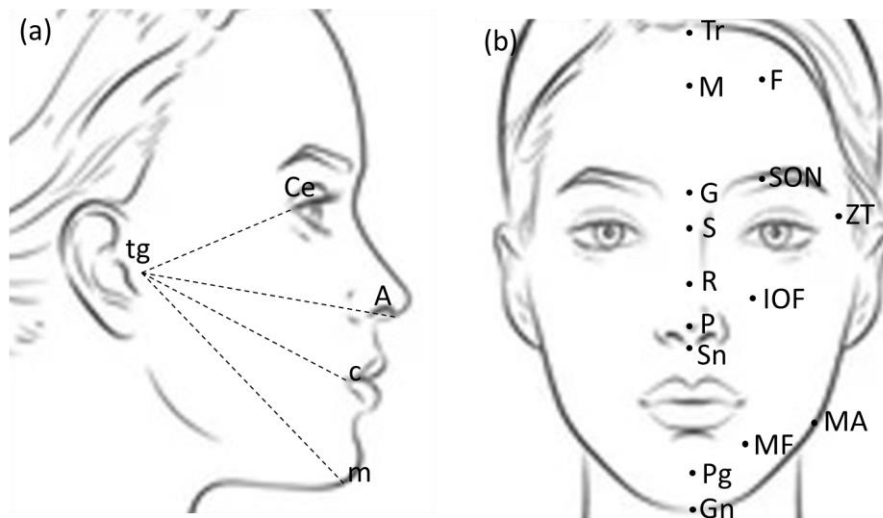


Figura 2. Esquema de los puntos antropométricos utilizados en el análisis facial. (a) Rostro lateral: ángulos que se forman de las rectas; tg: trago de la oreja; Ce: canto externo del ojo; A: ala nasal; c: comisura labial; m: mentón. (b) Rostro frontal: distancia entre puntos. Tr: Trichion (línea del cabello); M: Metopion (punto medio entre la eminencia frontal bilateral); G: Glabella (proyección más anterior de la frente); S: Sellion (el punto más profundo de la concavidad nasofrontal); R: Rhinion (unión en la línea media entre el hueso y el cartílago nasal); P: Pronasal (ápice nasal, punta nasal); SN: Subnasal (el punto en el que se une el tabique nasal); Pg: Pogonion (el punto más prominente del tejido blando del mentón); Gn: Gnathion

Recibido: 1/01/2023

Aceptado: 4/4/2023



(la parte más baja del tejido blando del mentón); F: Eminencia frontal; SON: Escotadura supraorbital; IOF: Foramen infraorbital; MF: Foramen mental; ZT: Tubérculo cigomático (punto más posterior de la apófisis frontal del hueso cigomático); MA: Ángulo mandibular (20).

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes medidas cuantificadas utilizando el programa GraphPad Prism versión 8.0.2 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA). Todas las mediciones del análisis de imágenes fueron realizadas por triplicado y por diferentes usuarios para disminuir la variabilidad. Se compararon las medias de los valores para los diferentes parámetros obtenidos de las 10 pacientes, antes y después del tratamiento utilizando la prueba de t pareada con un intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

En este estudio se evaluaron 10 mujeres de origen latino, con fototipos Fitzpatrick predominante de III y IV (60%), mientras

que el resto de las participantes presentaron fototipos II y V, con una media de edad $42,5 \pm 7,5$ años, las cuales presentaban arrugas leves a nivel de la región temporal anterior (sien) (ritides periorbitarias) y a nivel de la frente. Así mismo, presentaban laxitud leve del panículo malar y la piel.

La inyección intradérmica de BoNT-A aplicada en el tercio lateral externo del rostro que implicó la parte lateral del músculo Orbicular del ojo, a nivel del haz lateral del músculo Malaris y a lo largo de la región mandibular por la inserción distal del músculo Platisma, generó un levantamiento y rejuvenecimiento del rostro, con una disminución significativa de las arrugas a nivel de la sien y de la frente, adicionalmente se observó una disminución de las panículos malares, y

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



una piel lisa y brillante, así como una mayor prominencia de los pómulos (figura 3).

Por otro lado, postratamiento se obtuvo un remodelado facial (Figura 3 y Tabla I), donde se puede apreciar un perfilado de la nariz, producto de la disminución ($p=0,003$) de los grados de las rectas que pasan del trago de la oreja (tg) y el canto externo del ojo (Ce) con respecto a la del trago de la oreja (tg) con el ala nasal (A) y el aumento ($p<0,05$) de la distancia entre la punta nasal (P) y el subnasal (Sn).

Además, el punto escotadura supra orbital (SON) presentó una disminución ($p<0,05$) de aproximadamente 2 mm con respecto al

punto eminencia frontal (F) y de 1 mm con el punto de la glabella (G), con un aumento ($p=0,02$) de 1 mm aproximado con relación al tubérculo cigomático (ZT), indicando un levantamiento de las cejas. En relación a los puntos de la glabella (G) y la eminencia frontal (F), también se observó una disminución ($p=0,012$) de 2 mm entre ambos puntos, a esto se suma, un cambio en el contorno facial de un rostro redondeado a un rostro más ovalado (Figura 3), apreciado por el cambio de la distancia ($p=0,02$) entre el punto del tubérculo cigomático (ZT) y el ángulo mandibular (MA)(Tabla I).



Recibido: 1/01 /2023
Aceptado: 4/4/2023

Figura 3. Fotografías representativas del tratamiento con inyección intradérmica de BoNT-A aplicada a ambos lados del rostro, en la parte lateral del músculo Orbicular del ojo y a lo largo de la mandíbula por el Platisma. Derecha: rostro frontal antes y después del tratamiento. Izquierda: rostro lateral antes y después de tratamiento.

Tabla I. Análisis descriptivo de la antropométrica facial antes y después del tratamiento con inyección intradérmica de BoNT-A aplicada a ambos lados del rostro, en la parte lateral del músculo Orbicular del ojo y a lo largo de la mandíbula por el Platisma.

Variable	Unidades	Tratamiento				95% IC		p
		antes		después		inferio r	superio r	
		media	dS	media	dS			
Ce - A	° (grados)	27,64	2,20	29,34	1,96	26,07	30,74	0,003
A - C	° (grados)	18,48	1,86	18,13	1,78	16,85	19,81	0,126
c - m	° (grados)	17,91	1,93	18,15	2,21	16,52	19,73	0,307
Tr - M	mm	20,26	2,94	19,02	3,03	16,85	22,36	0,148
M - G	mm	32,93	4,87	31,67	3,94	28,85	36,41	0,130
G - S	mm	11,47	2,95	12,56	1,89	9,36	13,91	0,083
S - R	mm	16,21	3,57	16,53	3,46	13,66	19,01	0,371
R - P	mm	15,11	3,43	14,15	3,46	11,68	17,56	0,199

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



P - Sn	mm	12,39	2,52	13,32	2,85	10,59	15,36	0,050
Sn - Pg	mm	43,57	5,14	42,86	4,57	39,59	47,25	0,206
Pg - Gn	mm	18,77	3,35	19,51	3,07	16,38	21,71	0,160
F - SON	mm	31,95	4,25	29,63	6,79	24,77	34,99	0,035
SON - IOF	mm	36,75	4,55	36,64	3,97	33,49	40,01	0,447
IOF - MF	mm	58,89	4,79	59,54	3,53	55,46	62,32	0,168
ZT - MA	mm	76,62	7,37	72,86	3,74	70,19	81,90	0,020
F - ZT	mm	59,14	5,09	58,28	6,81	53,40	63,15	0,202
SON - ZT	mm	36,03	3,54	37,46	4,71	33,50	40,83	0,020
IOF - ZT	mm	37,54	3,98	37,91	3,70	34,69	40,56	0,295
MF - ZT	mm	83,89	7,82	84,54	4,80	78,30	89,48	0,296
G - F	mm	44,32	4,04	41,97	4,92	38,45	47,21	0,012
G - SON	mm	27,55	2,74	26,19	2,93	24,09	29,51	0,003
G - IOF	mm	43,12	4,83	42,28	4,25	39,40	46,57	0,125

IC: intervalos de confianza; dS: desviación estándar; p: p valor (t-student pareada); tg: trago de la oreja; Ce: canto externo del ojo; A: ala nasal; c: comisura labial; m: mentón; Tr: trichion; M: metopion; G: glabella; S: sellion; R: rhinion; P: pronasal; SN: subnasal; Pg: pogonion; Gn: gnathion; F: eminencia frontal; SON: escotadura supraorbital; IOF: foramen infraorbital; MF: foramen mental; ZT: tubérculo cigomático; MA: ángulo mandibular.

Asimismo, se observó un cambio en la expresión de la sonrisa, donde algunas

pacientes en la acción del sonreír, ocasiona un realce de los pómulos, recuperando el

Recibido: 1/01/2023

Aceptado: 4/4/2023



triángulo de la belleza, respecto a la base en los pómulos y el vértice en el mentón. En algunos de los casos, el progreso se desarrolló de forma instantánea, pero en la mayoría, los cambios se observaron en un plazo de 4-9 días. Todas las pacientes presentaron conformidad y un alto grado de satisfacción después del tratamiento. Ninguno de los casos desarrolló una asimetría facial y los efectos del tratamiento duraron aproximadamente entre 3 y 4 meses.

DISCUSIÓN

Los cambios de envejecimiento facial no solo se deben a los efectos del foto daño y la pérdida de elasticidad del tejido subcutáneo, sino también a la interacción de los músculos subyacente en la piel, involucrados en la expresión del rostro, así como el propio proceso de resorción ósea con disminución del arco cigomático. Estos músculos que pueden tener inserción de origen o proximal en hueso, aponeurosis o ligamentos, tienen una

inserción distal o terminal a nivel de la capa profunda de la piel del rostro, controlando así la expresión facial. Cuando estos músculos miméticos se contraen, tiran de la piel, moviéndola y provocando arrugas que generalmente son perpendiculares a la dirección de la contracción muscular (21). Esto suele deberse a la cercanía con la piel. Estos músculos, se pueden clasificar en dos grupos cuya acción se contrarresta, por ser elevadores y depresores; , entre ellos, los principales elevadores son el Frontalis y el Cigomático mayor y menor, soportando la parte media de la cara, otros elevadores que contribuyen a levantar el labio y la comisura labial son el Levator labii superioris, el Levator labii superioris alequae nasi y el Levator anguli oris. Entre los músculos depresores se encuentran el Procerus, Corrugator supercillii, Depresor de la cejasy el Orbicular del ojo, que actúan en la zona superior del rostro, mientras que en la zona inferior, principalmente actúan el Platisma,

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



Depresor anguli oris y Depresor labii inferiores (21).

La BoTN-A es utilizada para el rejuvenecimiento de la parte superior e inferior del rostro, pero para la zona media, las indicaciones se limitan al tratamiento del Orbicular hipertrófico, en la parte alta de la nariz, los surcos nasales, los pliegues nasolabiales en algunos pacientes y el descenso de la punta de la nariz (22,23).

En este reporte de resultados preliminares de mujeres latinas, adultos jóvenes, al aplicarle BoTN-A intradérmico en el haz lateral del músculo Malaris, en conjunto por el Platisma, se pudo observar un remodelado facial, donde se puede apreciar cambios significativos en el perfilado de la nariz, levantamiento de las cejas, sumado a un cambio del contorno facial más ovalado, apreciado por la disminución de la distancia entre el punto del tubérculo cigomático y el ángulo mandibular, retomando el triángulo de la belleza. En el adulto joven, los depresores

y los elevadores se contraponen originando una configuración facial de triángulo invertido. En este sentido, el haz lateral del músculo Malaris se prolonga a la zona media del rostro y generalmente está unido a la fascia superficial de los músculos de la región geniana o mejilla, así como al Cigomático mayor y menor (6,13,14,24), además se extiende hacia el ángulo de la boca y el músculo Platisma (14,15,25).

A medida que avanza el proceso de envejecimiento, los cambios biológicos en los músculos faciales, junto con la gravedad, parecen ser más afectados en los depresores que en los elevadores, causando flacidez y laxitud de los tejidos blandos del rostro (25), donde el desequilibrio de la acción del Platisma y la parte lateral del Orbicular, junto con los elevadores del tercio medio facial, es uno de los principales componentes que pueden generar la flacidez de la parte superior y media de la mejilla, incluyendo un surco en la parte media de la misma, la

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



formación del surco lagrimal, un pliegue naso labial más profundo y una transformación de la forma de la cara (21). Además del remodelado facial, ocasionado por el levantamiento de los tejidos blandos del rostro, en las pacientes presentes en este estudio, se suma el rejuvenecimiento facial con una disminución de las arrugas a nivel de la sien y de la frente, adicionalmente mengua las bolsas malares, con una piel lisa y brillante, lo que va en concordancia con otros reportes, donde estudios anatómicos y funcionales del músculo Malaris indican que este refuerza el componente muscular del SMAS, que desempeña un papel vital en la provisión de elasticidad y soporte facial, a la vez que facilita la coordinación de la actividad muscular de la mejilla (26). Las fibras del Malaris recorren justo debajo de la piel y se mezclan con la grasa subdérmica y los tejidos blandos de la mitad de la cara, generando un efecto lifting hacia el origen del músculo en la fascia temporalis superficialis (6).

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023

Al inyectar BoNT-A, se bloquea la liberación de acetilcolina unida a la membrana en la unión neuromuscular, ocurriendo una denervación química e inmovilización del músculo, generando una realineación del desequilibrio de los músculos del tercio medio facial, debilitando la tracción de los depresores, permitiendo que los elevadores se contraigan y levanten la piel de forma compensatoria, generando el efecto de estiramiento (21). Al realizar el protocolo de forma intradérmica, hace que disminuya la fuerza de los depresores hipercinéticos, el Platisma y las fibras laterales del músculo Orbicular del ojo, debido a que bloquea las fibras superficiales de este músculo que se insertan en la piel, inhibiendo la contracción de este, minimizando las arrugas de la piel (21).

Algunos autores (6,27) señalan, que el haz lateral del músculo Malaris, funcionalmente mantiene la almohadilla de grasa malar alrededor del cigoma, sin



embargo para nuestro estudio, aunque se observa un leve levantamiento de la almohadilla de grasa malar, provocando una disminución de las bolsas malares presente en estas pacientes, estas medidas no fueron significativas al comparar la posición del punto de foramen infraorbital (IOF) con el resto de los puntos después del tratamiento. Esto puede deberse a que las pacientes antes del tratamiento presentaban un leve grado de bolsas malares, por lo que habría que continuar el estudio con individuos que posean bolsas malares más marcadas con una mayor laxitud de la almohadilla de grasa malar.

Otro cambio observado en las pacientes del presente estudio fue el cambio en la expresión de la sonrisa con la disminución de las arrugas en las comisuras de los ojos. Este efecto puede deberse que la expresión de la sonrisa no solo mueve el ángulo de la boca, sino también los músculos vecinos del ojo, con la contracción del músculo Orbicular del ojo y el Cigomático mayor, con la participación del haz lateral de

músculo Malaris, el cual al estar inhibido por el BoNT-A, no ocasiona que se arrugue la zona de la comisura de los ojos en la contracción del músculo Risorius (15,28).

Aunque no se observaron efectos adversos al evaluar la aplicación intradérmica del BoNT-A en el haz lateral del músculo Malaris y a lo largo de la mandíbula por el Platisma, otros reportes describen un aplanamiento de la mejilla superior con inyecciones de BoNT-A en las zonas laterales al músculo Orbicular del ojo (6,29) o una depresión malar cuando se usan demasiadas unidades de la neurotoxina en la región peri orbicular (30).

Así como, si la toxina se difunde a los músculos no objetivos de la inyección, puede causar una sonrisa asimétrica, dificultad para sonreír o caída del ángulo de la boca. Por ello, la inyección intradérmica debe limitarse a la parte lateral de la cara para evitar efectos secundarios desfavorables. Si estas

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



complicaciones ocurren accidentalmente, son temporales y reversibles (21). Una desventaja para algunos pacientes es que se puede requerir más de una sesión para lograr los resultados deseados. Además, el tratamiento debe mantenerse regularmente y puede aplicarse en combinación con otros procedimientos convencionales, o inyectarse en conjunto con rellenos para crear resultados más favorables y lograr una armonía facial completa.

Debido a ello es muy importante tener en cuenta que la anatomía facial varía ampliamente de persona a persona, por lo que las evaluaciones estéticas deben incluir la anatomía muscular de cada individuo y evaluar al paciente antes y durante el tratamiento con BoNT-A (9,31). Por tanto, se sugiere la necesidad de profundizar con estudios adicionales respecto a los aspectos anatómicos del músculo Malaris en la población latina, incluida la compartimentalización morfológica, su inervación con los tejidos blandos, en relación con sus posibles

funciones, de modo que se amplíe la información integral de este músculo con relación al envejecimiento del rostro, para una mayor comprensión y mejora eficaz de las aplicaciones estéticas en el rejuvenecimiento facial.

En conclusión, este es el primer reporte de resultados preliminares en la población latina del efecto del BoNT-A en el músculo Malaris, como tratamiento intradérmico mínimamente invasivo para el rejuvenecimiento facial, protocolo relativamente sencillo de realizar, sin tiempo de inactividad del paciente, ni complicaciones permanentes, para personas con tono muscular débil o piel flácida, donde las inyecciones intramusculares pueden causar resultados desagradables en lugar de agradables. Se observó un rejuvenecimiento y remodelado facial postratamiento en estas pacientes, con cambios significativos en el perfilado de la nariz, levantamiento de las cejas, sumado a un cambio del contorno facial más ovalado, disminución de las

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



arrugas a nivel de la sien y de la frente, mengua de las bolsas malares, mayor proyección de los pómulos, recuperación del triángulo de la belleza, con una piel lisa y brillante.

CONCLUSION

La tendencia clínica en cuanto al manejo del BoNTA va dirigida al manejo de mínimas dosis a planos más superficiales buscando el estímulo interfacial y la activación muscular periférica. Los cambios evaluados en los pacientes sometidos a este protocolo son bastante alentadores pues se observa una franca mejora y excelente cuantía muscular.

REFERENCIAS

1. Diogo R, Santana S. Evolution of facial musculature. In: Russell J, Fernández Dols J, editors. *The Science of Facial Expression*. Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 133–52.
2. Velemínská J, Danková S, Břízová M, Červenková L, Krajíček V. Variability of facial movements in relation to sexual dimorphism and age: three-dimensional geometric morphometric study. *HOMO*. 2018;69(3):110–7.
3. Spiegel JH, DeRosa J. The anatomical relationship between the Orbicularis oculi muscle and the levator labii superioris and zygomaticus muscle complexes. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(7).
4. Abe T, Loenneke JP. Orbicularis oculi muscle size and function: Exploring the influence of aging and exercise training. *Cosmetics*. 2021;8(2):29.
5. Kampan N, Akita K, Mahakkanukrauh P. The Malaris muscle concept reconsidered. *Anat Cell Biol*. 2019;52(2):134–9.
6. Zufferey JA. Is the Malaris muscle the anti-aging missing link of the midface? *Eur J Plast Surg*. 2013;36(6):345–52.
7. Pottier F, El-Shazly NZ, El-Shazly

Recibido: 1/01/2023

Aceptado: 4/4/2023



- AE. Aging of Orbicularis oculi. Anatomophysiological consideration in upper blepharoplasty. Arch Facial Plast Surg. 2008;10(5):346–349.
8. Alghoul M, Codner MA. Retaining ligaments of the face: Review of anatomy and clinical applications. Aesthetic Surg J. 2013;33(6):769–82.
9. Cotofana S, Lachman N. Anatomy of the Facial Fat Compartments and their Relevance in Aesthetic Surgery. JDDG - J Ger Soc Dermatology. 2019;17(4):399–413.
10. Lambros V. Observations on periorbital and midface aging. Plast Reconstr Surg. 2007;120(5):1367–76.
11. Cohen JL, Ozog DM, Porto DA. Botulinum Toxins: Cosmetic and Clinical Applications. 2017.
12. Most SP, Mobley SR, Larrabee WF. Anatomy of the eyelids. Facial Plast Surg Clin North Am. 2005;13(4):487–92.
13. Henle J. Handbuch der Systematischen Anatomie des Menschen. In: Handbuch der muskellehre des menschen. Braunschweig: Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn; 1858.
14. Lightoller GH. Facial Muscles: The Modiolus and Muscles surrounding the Rima Oris with some remarks about the Panniculus Adiposus. J Anat. 1925;60(Pt 1):1–85.
15. Park JT, Youn KH, Hur MS, Hu KS, Kim HJ, Kim HJ. Malaris muscle, the lateral muscular band of Orbicularis oculi muscle. J Craniofac Surg. 2011;22(2):659–62.
16. Goldberg R, McCann J, Fiaschetti D, Simon G. What causes eyelid bags? Analysis of 114 consecutive patients. Plast Reconstr Surg. 2005;115(5):1395–402.
17. Park MY, Ahn KY. Scientific

Recibido: 1/01/2023

Aceptado: 4/4/2023



- review of the aesthetic uses of botulinum toxin type a. Arch Craniofacial Surg. 2021;22(1):1–10.
18. WHO. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. In: Manual for Research Ethics Committees. 2010. p. 505–15.
19. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioeth. 2000;6(2):321–34.
20. Kim H-J, Youn K-H, Kim J-S, Kim YS, Hong SO, Na J. Ultrasonographic Anatomy of the Face and Neck for Minimally Invasive Procedures. Ultrasonographic Anatomy of the Face and Neck for Minimally Invasive Procedures. 2021.
21. Petchngaovilai C. Midface lifting with botulinum toxin: Intradermal technique. J Cosmet Dermatol. 2009;8(4):312–6.
22. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. Dermatologic Surg. 2003;29(5):468–76.
23. Carruthers J, Glogau R, Blitzer A. Advances in Facial Rejuvenation: Botulinum Toxin Type A, Hyaluronic Acid Dermal Fillers, and Combination Therapies - Consensus Recommendations. Plast Reconstr Surg. 2008;121(5):5S-30S.
24. Park JT, Youn KH, Lee JG, Kwak HH, Hu KS, Kim HJ. Medial muscular band of the Orbicularis oculi muscle. J Craniofac Surg. 2012;23(1):195–7.
25. Kampan N, Tsutsumi M, Okuda I, Nasu H, Hur MS, Yamaguchi K, et al. The Malaris muscle: its morphological significance for sustaining the intraorbital structures. Anat Sci Int.

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



- 2018;93(3):364–71.
26. Whitney Z, Jain M, Zito P. Anatomy, skin, superficial musculoaponeurotic system (SMAS) fascia. StatPearls Publ. 2020.
27. Moss C, Mendelson B, Taylor G. Surgical anatomy of the ligamentous attachments in the temple and periorbital regions. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(4):1475–90.
28. Duchenne G, de Boulogne G. The mechanism of human facial expression. Cambridge university press; 1990.
29. Fagien S. Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: Role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5 SUPPL.).
30. Kane MAC. Classification of crow's feet patterns among caucasian women: The key to individualizing treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5 SUPPL.).
31. Kaplan JB. Consideration of muscle depth for botulinum toxin injections: A three-dimensional approach. *Plast Surg Nurs.* 2017;37(1):32–8.

Recibido: 1/01 /2023

Aceptado: 4/4/2023



**ABORDAJE QUIRÚRGICO MINIMAMENTE INVASIVO DEL CANINO
TRANSMIGRADO. PRESENTACIÓN DE CASO CLINICO**

**María Castellanos^{1,2}, Heriberto Lopez⁵, Aransa Velasquez^{3,2}, Dimas Herrera^{3,2},
Jennifer Quintero^{4,2}, Aroldo Amaris^{6,2}, Jorge Briceño^{8,2}, Felix Diaz^{6,2}, Carla
Cordova^{1,2}.**

- 1. Odontólogo, Universidad José Antonio Páez.**
- 2. Postgrado de Cirugía Bucal ULAC-IDOLA.**
- 3. Odontólogo, Universidad Gran Mariscal de Ayacucho.**
- 4. Odontólogo, Universidad Santa María.**
- 5. Cirujano Maxilofacial Hospital Dr Ángel Larralde-IVSS. Universidad de Carabobo. Cirujano Maxilofacial del Servicio Dr.Omar Cohen E. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Adjunto del Postgrado de Cirugía Bucal ULAC-IDOLA.**
- 6. Odontólogo, Universidad Central de Venezuela**
- 7. Odontólogo, Universidad Rómulo Gallegos**
- 8. Odontólogo, Universidad de los Andes**

CORRESPONDENCIA: 62PQ+H24, Arterial 5, San Diego 2006, Carabobo, Venezuela

EMAIL: María Castellanos: mariacastellanos0497@gmail.com

RESUMEN:

El objetivo del presente trabajo es describir un caso de canino transmigrado mandibular con abordaje mínimamente invasivo. Descripción del caso: Se describe a continuación un caso de canino transmigrado en paciente joven de 18 años, género femenino, que fue manejada

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023



bajo parámetros conservadores del abordaje quirúrgico de canino transmigrado mandibular en el Postgrado de Cirugía Bucal ULAC-IDOLA. Conclusiones: El canino transmigrado a pesar de ser una patología poco común posee diversos tipos de tratamientos donde el abordaje quirúrgico sigue siendo el de elección.

PALABRAS CLAVE: Abordaje quirúrgico, canino transmigrado mandibular, tratamiento.

MINIMALLY INVASIVE SURGICAL APPROACH OF THE TRANSMIGRATED CANINE. CLINICAL CASE PRESENTATION

ABSTRACT:

Objective: The objective of this paper is to describe a case of a transmigrated canine mandibular with a minimally invasive approach in an ASA I patient. **Case description:** A case of a transmigrated canine is described below in a young 18-year-old patient, female, who was managed under conservative parameters of the surgical approach of the mandibular transmigrated canine in the ULAC-IDOLA Postgraduate Course in Oral various types of treatments where the surgical approach continues to be the one of choice.

KEY WORDS: Surgical approach, mandibular transmigrated canine, treatment.

INTRODUCCIÓN

La alteración en la erupción dentaria es una condición caracterizada por el fallo del

diente en erupcionar en la posición adecuada, esto puede llevar a una

impactación, translocación o transmigración(1) La migración o ectopía



intraósea de los dientes no erupcionados es una condición poco frecuente(2). Los dientes afectados generalmente permanecen en la misma hemiarcada, siendo el canino, el único capaz de migrar en la fase pre eruptiva hacia el lado contralateral, anomalía definida como “transmigración” descrito por primera vez por Thoma en año 1952 aunque el termino propiamente dicho fue utilizado por Ando y cols en el año 1964 (3)

Los caninos permanentes juegan un papel muy importante desde el punto de vista estético y funcional cuando están presentes en su posición normal. El fracaso de erupción del canino mandibular es un evento poco común(4) (5) (6) , que ocurre aproximadamente 20 veces menos con respecto al canino maxilar (7)

La transmigración de los caninos es más común en pacientes jóvenes menores de 20 años, con un rango de edad de 8 a 70 años, siendo más frecuente en mujeres en una proporción de 1.6:1; el canino izquierdo

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023

migra más comúnmente que el derecho y la mayoría son unilaterales (8) (9)

En general, la incidencia estimada del canino mandibular incluido es del 0,35 al 0,44% y aún menos común es la migración del canino mandibular desde su posición normal al lado contrario cruzando la línea media.(10)

Clínicamente, la transmigración dentaria suele ocurrir sin síntomas ni ningún tipo de alteración. En algunos casos, sin embargo, ha habido síntomas, ya que había un quiste folicular asociado o una infección crónica con fístula. Se analiza el grado de inclinación canina en una radiografía necesaria en el plan de tratamiento temprano.(2) Howard señaló que la inclinación axial de los caninos entre 30° y 95° es una categoría que parece cruzar la línea media. (11)

La etiología y mecanismo exacto de la transmigración aún no es claro, aunque un cierto número de teorías han sido propuestas. En general, se acepta que el



diente impactado siga la trayectoria de menos resistencia. El diente se mueve en la dirección de la corona y la inclinación mesial del folículo hace posible que el diente adopte una posición horizontal, migrando hacia el lado contrario(12)

Una revisión sistemática de 2017 con respecto a los caninos impactados encontró que las opciones de tratamiento para esta afección difieren si el diente afectado solo está impactado o si está impactado y en una condición de transmigración. Para la primera, la extirpación quirúrgica y la tracción ortodóncica solían ser las opciones más comunes; mientras que, para estos últimos, la extirpación quirúrgica y el seguimiento radiográfico tendieron a ser los más frecuentes. (7)

El presente trabajo tiene como objetivo describir un caso de canino transmigrado mandibular con abordaje mínimamente invasivo en paciente ASA I.

REPORTE DE CASO

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023

Se trata de paciente femenino de 18 años, sin antecedentes médicos contributivos, quien inicia enfermedad actual en el año 2019 refiriendo inconformidad con su estética dental en la zona maxilar anterior, razón por la cual paciente acude a ortodoncista quien inicia tratamiento ortodóncico y realiza exodoncia de la U.D 1.4, sin culminación de dicho tratamiento. Acude a otro tratante en el mes de febrero del 2021 quien refiere al área de cirugía bucal para odontectomía de terceros molares, teniendo como hallazgo imagenológico casual la presencia de canino transmigrado en la zona sinfisaria y para sinfisaria derecha.

En ortopantomografía (Figura 1) se observa imagen radiopaca de bordes definidos compatible con unidad dentaria 3.3 que se extiende desde la zona sinfisaria y para sinfisaria derecha con una imagen radiolúcida de bordes definidos compatible con capuchón peri coronario.



Figura 1. Ortopantomografía donde se evidencia imagen radiopaca de borde definidos que involucra sínfisis y para sínfisis en la zona de la basal mandibular de lado derecho.

En tomografía computarizada de cortes transaguales y axiales (Figura 2) se evidencia imagen hiperdensa imagen hiperdensa de bordes definidos, corticalizada que abarca desde la zona

Para sinfisaria derecha hasta la línea media mandibular, con medidas referenciales de 23.3 mm compatible con canino inferior izquierdo, mientras que en un corte coronal seriado se observa la cercanía con

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023

respecto al conducto incisivo con unas medidas referenciales de 3.7mm.

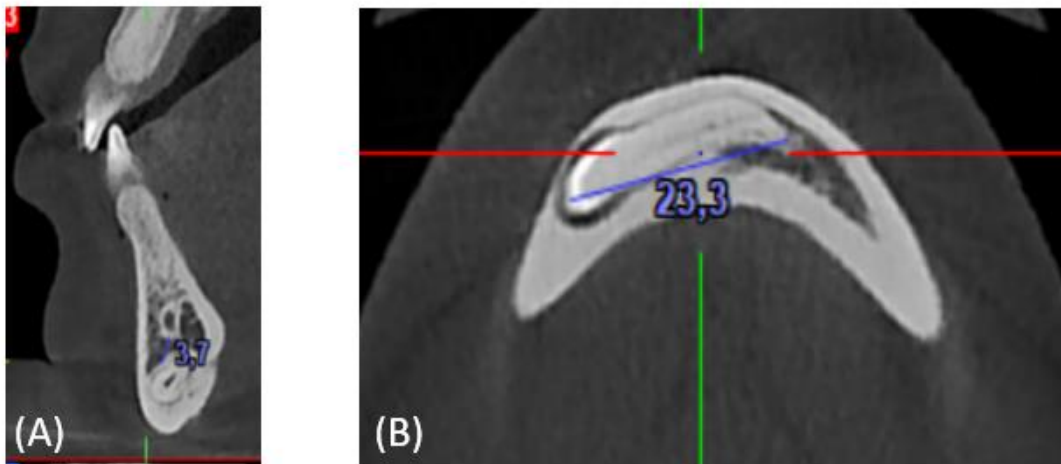


Figura 2. (A) Corte transagital del canino transmigrado, distancia del conducto incisivo. (B). Corte axial longitud de la U.D 3.3

Debido a la posición desfavorable del elemento dentario, se contraindicó el tratamiento de ortodoncia, estableciéndose la extracción quirúrgica como la modalidad preferida de tratamiento, bajo anestesia local infiltrativa del nervio incisivo y de la técnica troncular bilateral

con lidocaína al 2% más epinefrina 1:100.000 para el abordaje intraoral con una incisión circunvestibular mandibular derecha y colgajo semilunar U.D 4.4 hasta U.D 4.2, disección roma hasta la basal mandibular para la exposición quirúrgica del canino transmigrado (Figura 3).

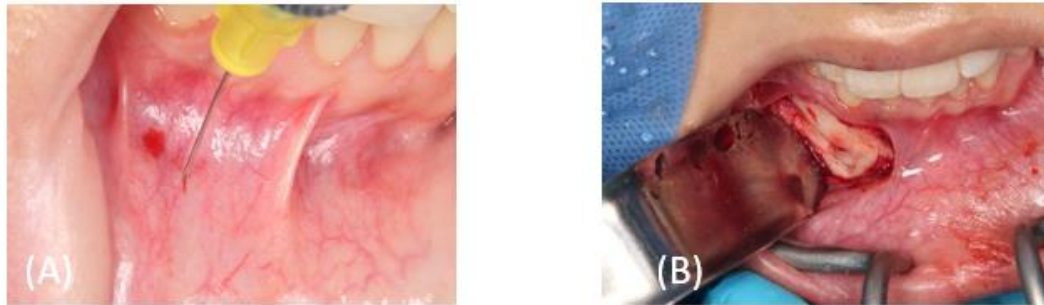


Figura 3. (A) Técnica infiltrativa del nervio incisivo. (B) Colgajo semilunar desde la U.D 4.4 hasta la U.D 4.2.

Posteriormente se procede a la osteotomía periférica para la exposición del canino superada la cortical vestibular se procede a la ubicación de la porción coronal para realizar la odontosección de la misma

donde con movimientos de rotación y palanca fue avulsionado dicha porción, con la pinza mosquito se realizó la remoción del capuchón pericoronario (Figura 4).

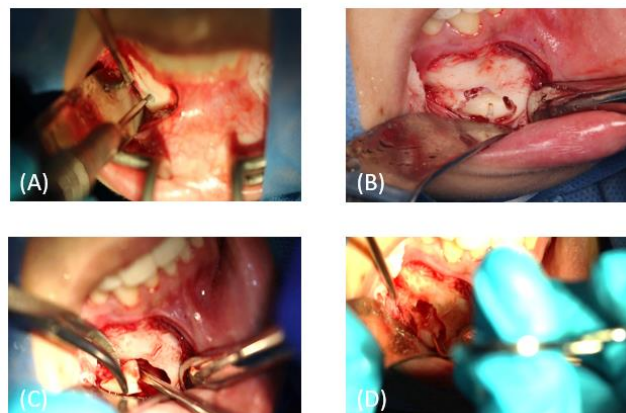


Figura 4. (A) Osteotomía periférica. (B) Exposición de la porción pericoronar y odontosección coronal. (C). Avulsión de la porción coronal. (D) Remoción del capuchon pericoronario.

Para finalizar se procede a una osteotomía periférica en la porción mesial del canino para permitir avulsión de la porción radicular, se realiza un lavado profuso con

remodelación ósea, la colocación de 4 tapones de gelitas con la síntesis de tejido con 9 puntos simples (Figura 5).



Figura 5. (A) Osteotomía periférica en la porción mesial del canino para permitir avulsión de la porción radicular. (B). Síntesis de tejido por puntos simples.

DISCUSIÓN

La presencia de caninos maxilares y mandibulares en la posición normal son importantes en términos de estética y funcionalidad. La impactación del canino mandibular es muy rara, con una incidencia que oscila entre el 0,92 y el

1,35% con respecto al canino maxilar con una incidencia de 0,8-2,8%(13), son mucho menos frecuentes que los caninos maxilares impactados, posiblemente porque a veces se produce un orden de erupción más favorable en la arcada inferior (14)

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023



Mupparapu introdujo la clasificación de los caninos transmigrados y dividió el canino transmigrado mandibular en cinco tipos, según la angulación y el

posicionamiento del canino transmigrado en relación con la línea media en las radiografías panorámicas, como se observa en la tabla 1.(15) (16) (17) (18)

Tabla 1. Clasificación de Mupparapu para caninos transmigrados

Clasificación de Mupparapu (2002).	
Tipo 1	Posicionado mesioangularmente a través de la línea media dentro del hueso de la mandíbula, labial o lingual de los dientes anteriores y con la parte de la corona del diente cruzando la línea media.
Tipo 2	impactado horizontalmente cerca del borde inferior de la mandíbula debajo de los vértices de los incisivos
Tipo 3	erupción mesial o distal al canino opuesto.
Tipo 4	impactado horizontalmente cerca del borde inferior de la mandíbula, debajo de los vértices de los premolares o molares del lado opuesto.
Tipo 5	Posicionado verticalmente en la línea media (el eje longitudinal del diente cruza la línea media) independientemente del estado de erupción.

La literatura muestra como opciones la tracción ortodóntica y los autotransplantes para el tratamiento(19) sin embargo, se han informado muy pocos casos de manejo ortodóntico exitoso de caninos transmigrados. Los casos que tienen un pronóstico más favorable y una buena evolución son los diagnosticados en las

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023

primeras etapas de la migración dentaria(14)

El tratamiento de elección y con mayor frecuencia para la transmigración del canino mandibular es la extracción quirúrgica con un seguimiento radiográfico(20) , lo cual coincide con los



hallazgos de Dalessandri et al. aunque los autores excluyeron el caso individual informes en su revisión. Con estos dos procedimientos, casi el 80% de los casos unilaterales y se trató el 100% de los bilaterales.(21)

CONCLUSION

- La transmigración y retención en la erupción del canino a través de la línea media es un evento poco común, que usualmente es asintomático.
- Tiene mayor prevalencia por el sexo femenino.
- Los procedimientos quirúrgicos son los tratamientos de mayor elección y frecuencia
- El presente caso fue realizado con abordaje mínimamente invasivo

REFERENCIAS

Recibido: 12/3/2023
Aceptado: 4/4/2023

1. Pérez-Flores A, Castillo Pino G, Fierro Monti C. Transmigración de canino inferior. Reporte de un caso clínico. Rev Odontológica Mex [Internet]. 30 de marzo de 2022 [citado 23 de octubre de 2022];25(1). Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/rom/article/view/70377>
2. Mahabob. A review on prevalence rate, etiology, and management of impacted and transmigrated mandibular canines [Internet]. [citado 25 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://jioh.org/article.asp?issn=0976-7428;year=2021;volume=13;issue=5;page=423;epage=428;aulast=Mahabob>
3. 129-canino-mandibular-transmigrado-presentacin-de-un-caso-clnico-y-revisin-de-la-literatura.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://rcoe.es/articulos/129-canino-mandibular-transmigrado-presentacin->



- de-un-caso-clnico-y-revisin-de-la-literatura.pdf
4. Noé GRR, Fabián GRJ, Rosa RGA. Transmigración de canino mandibular: reporte de dos casos. :3.
 5. Pérez LAR, Morales JGE. Transmigración del canino mandibular. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev ADM. :7.
 6. Batra P, Duggal R, Parkash H. Canine ectopia: report of two cases. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 1 de octubre de 2003;21:113-6.
 7. Coello de la Cruz L, Fernandez Cáliz F, Martínez Rodríguez N, Sanz Alonso J, Martínez-González J, Barona Dorado C. Manejo quirúrgico de la transmigración bilateral de caninos mandibulares. Reporte de caso. Odontol Sanmarquina. 31 de mayo de 2019;22(2):140-6.
 8. Aydín U, Yilmaz HH, Yildirim D. Incidence of canine impaction and transmigration in a patient population. Dento Maxillo Facial Radiol. mayo de 2004;33(3):164-9.
 9. Javid B. Transmigration of impacted mandibular cuspids. Int J Oral Surg. diciembre de 1985;14(6):547-9.
 10. Pérez LAR, Morales JGE. Transmigración del canino mandibular. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev ADM. :7.
 11. Coello de la Cruz et al. - 2019 - Manejo quirúrgico de la transmigración bilateral d.pdf [Internet]. [citado 25 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010054/16227-texto-del-articulo-56663-1-10-20190531.pdf>
 12. Pérez LAR, Morales JGE. Transmigración del canino mandibular.



- Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev ADM. :7.
13. Cakir Karabas H, Ozcan I, Erturk AF, Guray B, Unsal G, Senel SN. Cone-beam computed tomography evaluation of impacted and transmigrated mandibular canines: a retrospective study. Oral Radiol. julio de 2021;37(3):403-11.
14. Farcașiu C, Dinescu MI, Tărlungeanu DI, Bătăiosu M, Dăguci C, Dăguci L, et al. A rare case of transmigrated mandibular canine and combined orthodontic–surgical management. Rom J Morphol Embryol. 2021;62(2):625-31.
15. Azeem M, Afzal A, Ahmed Z, Ali MM, Haq AU, Hamid WU. Investigation of transmigrated mandibular canines. Dent Press J Orthod. 2019;24(6):65-8.
16. Majumdar SK, Hossain MdA, De N, Chadda D, Bachhar MK, Mishra S. Effect of Diagnosis by Two-Dimensional Radiography Versus CBCT on Surgical Aspects of Transmigrated Impacted Mandibular Canines. J Maxillofac Oral Surg. septiembre de 2020;19(3):461-7.
17. Mupparapu M, Auluck A, Suhas S, Pai M, Nagpal A. Patrones de trans migración intraósea y erupción ectópica en caninos inferiores con trans migración bilateral. Quintessence Publ Int Odontol. 2009;22(7):341-7.
18. Herrera-Atoche JR, Esparza-Villalpando V, Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Escoffíé-Ramírez M. Treatment options for mandibular canine transmigration - a case series based on dental literature. Br J Oral Maxillofac Surg. 1 de noviembre de 2021;59(9):973-81.
19. Rodrigues MFB, de Amorim Rocha LL, da Franca Acioly R, da Rocha CCL, do Carmo Carvalho D.

Recibido: 12/3/2023

Aceptado: 4/4/2023



-
- Piezosurgery-Assisted Surgical Treatment in Impacted Canine Transmigration. Case Rep Dent. 29 de abril de 2020;2020:2687827.
20. Herrera-Atoche JR, Esparza-Villalpando V, Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Escoffié-Ramírez M. Treatment options for mandibular canine transmigration - a case series based on dental literature. Br J Oral Maxillofac Surg. noviembre de 2021;59(9):973-81.
21. Dalessandri D, Parrini S, Rubiano R, Gallone D, Migliorati M. Impacted and transmigrant mandibular canines incidence, aetiology, and treatment: a systematic review. Eur J Orthod. 1 de abril de 2017;39(2):161-9.



CARCINOMATOSIS MENÍNGEA: REPORTE DE UN CASO

Juan Jerez¹ <https://orcid.org/0009-0000-2818-6749>; Angelo Di Rienzo,¹; Fátima Mogollón¹, Tulia Díaz²

1. Hospital Dr. Luís Razetti. Barinas, Venezuela.
2. Departamento de Bioanálisis Clínico. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

CORRESPONDENCIA: Calle Cedeño, Barinas, Venezuela. Hospital Dr. Luis Razetti

EMAIL: licjerezt@gmail.com

RESUMEN

La Carcinomatosis meníngea o carcinomatosis leptomeníngea se define como la diseminación generalizada de células tumorales a través de las meninges y los ventrículos, representa cerca del 5% de las metástasis neurológicas de adenocarcinoma de mama, pulmón y tubo digestivo, melanoma y tumores hematológicos. La presentación clínica incluye cefalea, vómito, crisis epiléptica, confusión, neuropatía craneal, parestesia y dolor en extremidades. El diagnóstico se confirma generalmente a través de resonancia magnética cerebral con gadolinio y estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) donde se demuestra la presencia de células tumorales y alteración de los parámetros citoquímicos, aunque en algunos casos, el análisis del LCR suele estar normal. Se presenta el caso de un paciente masculino de 42 años de edad, sin ningún antecedente patológico aparente, que presentó con 4 meses de evolución cefalea, alteración de las funciones mentales superiores, crisis epiléptica, hipoacusia y disminución de la agudeza visual, al examen neurológico

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023



se apreció agitación psicomotriz, desorientación y signos meníngeos positivos, planteándose en un primer momento meningitis bacteriana; en la tomografía computarizada (TC) simple de cráneo reportó ligero edema cerebral como hallazgo significativo, al estudiar el LCR se apreció pleocitosis a expensas de células mononucleares con ligera hiperproteíorraquia y ausencia de desarrollo bacteriano, y el estudio citológico, demostró células inmaduras de estirpe linfóide compatibles con proceso neoplásico maligno, lamentablemente el paciente fallece y no se puede completar protocolo de estudio. Discusión: La carcinomatosis meníngea como primera manifestación de una enfermedad neoplásica es muy rara, generalmente se presenta en estadios avanzados del proceso oncológico, lo que hace fácil pensar en la probabilidad diagnóstica, sin embargo, se han reportado casos de primera manifestación de un proceso neoplásico en pacientes con carcinomas gástricos y algunos tumores hematológicos, siendo importante tener presente la sospecha clínica de dicha entidad.

PALABRAS CLAVE: Carcinomatosis meníngea, líquido cefalorraquídeo, tumores hematológicos.

MENINGEAL CARCINOMATOSIS: A CASE REPORT

ABSTRACT

Meningeal carcinomatosis or leptomeningeal carcinomatosis is defined as the generalized spread of tumor cells through the meninges and ventricles; it represents about 5% of neurological metastases from adenocarcinoma of the breast, lung, and digestive tract, melanoma and hematological tumors. Clinical presentation includes headache, vomiting, epileptic seizures, confusion, cranial neuropathy, paresthesia, and pain in extremities. The diagnosis is generally confirmed by brain magnetic resonance imaging with gadolinium and a study of cerebrospinal fluid (CSF), which demonstrates the presence of tumor cells and changes in cytochemical parameters;

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023



although in some cases, the CSF analysis is usually normal. It presents the case of a 42 years old male patient, with no apparent pathological history, who had a 4 month history of headache, alteration of higher mental functions, epileptic crisis, hearing loss and decreased visual acuity; The neurological examination revealed psychomotor agitation, disorientation and positive meningeal signs, initially considering bacterial meningitis; in the simple computed tomography (CT) of the skull, a slight cerebral edema was reported as a significant finding; when studying the CSF, pleocytosis was observed at the expense of mononuclear cells with slight hyperprotein and absence of bacterial development, and the cytological study showed immature cells of lymphoid lineage compatible with a malignant neoplastic process; Unfortunately, the patient died and the study protocol could not be completed. Discussion: Meningeal carcinomatosis as the first manifestation of a neoplastic disease is very rare, it generally occurs in advanced stages of the disease, which makes it easy to think about the diagnostic probability, however, cases of the first manifestation of a neoplastic process have been reported in patients with gastric carcinomas and some hematological tumors, it is important to keep in mind the clinical suspicion of this entity.

KEY WORDS: Meningeal carcinomatosis, cerebrospinal fluid, hematological tumors.

INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis meníngea es una rara complicación de los tumores malignos que consiste en la diseminación hacia las leptomeninges (piamadre y aracnoides) que envuelven las estructuras del sistema nervioso central (SNC) (1). La incidencia es

del 5% en los pacientes con cáncer, aunque se estima (según las necropsias realizadas) que su frecuencia es aún mayor, aproximadamente un 20% (2). En general, la causa más frecuente son los tumores hematológicos, fundamentalmente la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto. Entre los tumores sólidos, el más frecuente es el de

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023



pulmón (9-25%), el melanoma (23%) y la mama (2-5%). La presencia de este cuadro se asocia a mal pronóstico, con una supervivencia media entre tres y seis meses (3). La alteración más característica es la presencia de síntomas y signos neurológicos múltiples que afectan a diferentes niveles del neuroeje. Los síntomas de presentación más comunes incluyen neuropatías craneales, polirradiculopatías (en particular de la cola de caballo), cefalea, meningismo, síndrome confusional y le siguen trastornos como delirio, estupor y coma. Pueden coexistir signos neurológicos focales y crisis epiléptica, y un poco menos de 50% de los pacientes terminará por mostrar hidrocefalia (4). En la mayor parte de los casos, el diagnóstico puede establecerse con la identificación de células tumorales en el LCR mediante técnicas citológicas y de citometría de flujo. Los otros hallazgos frecuentes son: aumento de presión en el espacio subaracnoideo, hiperproteorraquia, hipogluorraquia y pleocitosis a base de

linfocitos (incluso 100 células, pero de modo típico muchas menos). No obstante, en unos cuantos pacientes el LCR se mantiene normal. La medición de ciertos marcadores bioquímicos del cáncer en el LCR (como deshidrogenasa láctica, glucuronidasa β , microglobulina β_2 y antígeno carcinoembrionario) ofrece otro medio para establecer el diagnóstico y vigilar la respuesta al tratamiento (5,6). La resonancia magnética con gadolinio también tiene utilidad en el diagnóstico (7). El tratamiento consiste en cirugía, radioterapia de las regiones sintomáticas (cráneo, fosa posterior o columna) seguida por administración intratecal de metotrexato, pero estas medidas rara vez estabilizan los síntomas neurológicos durante más de unas cuantas semanas. Esto se debe al alcance limitado de los agentes antineoplásicos que pueden administrarse de forma segura por vía intratecal, por extensión de la enfermedad básica y exposición tumoral previa a agentes antineoplásicos con probable selección de clones quimio resistentes y la presencia de obstrucción del flujo del LCR. A

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023



pesar de estos problemas, el tratamiento a menudo puede aliviar los síntomas con el resultado aumento de la supervivencia. La mejor respuesta al tratamiento se observa en los pacientes con linfoma, cánceres mamarios y pulmonares de células pequeñas; en contraposición con la infiltración meníngea por melanoma, otros cánceres pulmonares y adenocarcinoma donde es deficiente (8,9).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 42 años de edad, natural de Calderas (Municipio Bolívar) del Estado Barinas y procedente de la localidad, sin antecedentes personales de importancia; quien familiar refiere cuadro clínico de cuatro meses de evolución (desde abril 2021), caracterizado por cefalea de aparición insidiosa, holocraneana, de leve intensidad, carácter opresivo sin irradiación ni concomitantes, y posteriormente se asocia dolor tipo neuropático en miembro inferior derecho.

El 11/07/2021 se exagera intensidad de la cefalea y se asocia limitación funcional de miembro inferior derecho, acudiendo al Hospital de Barinitas, donde indican tratamiento ambulatorio (no especifican) y egresan, con mejoría parcial del cuadro.

El 03/08/2021 se agrega al cuadro clínico desorientación temporo-espacial, acompañado de emesis en cuatro oportunidades de contenido bilioso y abundante cantidad, astenia e hiporexia, dicha sintomatología se mantiene durante cuatro días y posteriormente se asocia pérdida súbita del nivel de conciencia, postura tónica y movimientos clónicos generalizados, supravversión ocular y relajación de esfínter vesical, estas crisis epiléptica antes descrita se repiten en múltiples oportunidades con recuperación espontánea del nivel de conciencia entre ellas, presentando posteriormente somnolencia, alteración del lenguaje, hipoacusia y disminución de la agudeza visual, motivo por el cual acude al



Hospital Dr. Luís Razetti de Barinas, donde se evalúa y se ingresa.

Antecedentes quirúrgicos:

- Apendicectomía en el año 2000.

Antecedentes familiares:

- Madre viva con diagnóstico de epilepsia
- Padre vivo con diagnóstico de hipertensión arterial
- Dos hermanas: una con cáncer gástrico en tratamiento y otra con hipertensión arterial

Hábitos psicobiológicos:

- Consumo de café, tres tazas diarias.
- Hábitos enólicos eventuales, sin llegar al estado de embriaguez.

Ocupación:

- Recolector de autobús durante cuatro años.
- Reparación de calzados durante ocho años.

Al examen físico de ingreso: presión arterial 120/65mmHg, frecuencia cardíaca 110 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto y oximetría de pulso en 94%; regulares condiciones clínicas, moderada palidez cutaneomucosa, elasticidad y turgencia disminuida con signo del pliegue positivo, a la auscultación se aprecian ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular audible en ambos hemitórax sin agregados. Examen neurológico: paciente somnoliento, que fluctúa con agitación psicomotriz, bradipsiquia, lenguaje fluente, incoherente, articulado. Al evaluar nervios craneales: IINC con amaurosis, al fondo de ojo impresiona papiledema incipiente, IIINC pupilas miden 6mm de diámetro hiporreactivas, VIIIINC impresiona hipoacusia. Sistema motor: eutono, eutrofia, fuerza muscular conservada (según Daniels), hiporreflexia osteotendinosa generalizada, con reflejo plantar bilateral indiferente, rigidez de nuca a 30° sobre el plano horizontal, resto de parámetros que se



pudieron evaluar no impresionaban alteración.

*Estudios de laboratorio:

• Hemograma:

- Hemoglobina: 15,1g/dl.
- Hematocrito: 45%.
- Leucocitos: 18.000 cel/mm³.
- Neutrófilos 73%.
- Linfocitos 22%.
- Plaquetas: 274.000 cel/mm³.

• Bioquímica sanguínea:

- Glicemia: 115 mg/dl.
- Urea: 76,6 mg/dl.
- Creatinina: 0,52 mg/dl.
- Sodio: 129,9 mEq/L.
- Cloro: 100,7 mEq/L.
- Potasio: 2,99 mEq/L.
- Calcio: 10,7 mg/dl.
- Magnesio: 2,15 mg/dl.
- Fosforo: 4,7mg/dl.

• Serología:

- HIV: No reactivo.

- VDRL: No reactivo.
- IgM Toxoplasma: Negativo.

Se plantean como diagnósticos de ingreso:

1. Infección del sistema nervioso central:

1.1. Meningitis bacteriana probable

2. Desequilibrio hidroelectrolítico:

2.1. Hiponatremia moderada

2.2. Hipokalemia moderada.

Se inicia hidratación parenteral con corrección de electrolitos, antibioticoterapia de amplio espectro a dosis meníngea y fármaco antiepiléptico endovenoso.

Se indica haloperidol para manejo de agitación psicomotriz, se solicita tomografía (TC) de cráneo simple y preparación para punción lumbar. Se recibe TC simple de cráneo donde solo se evidencia edema cerebral como hallazgo significativo.

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023

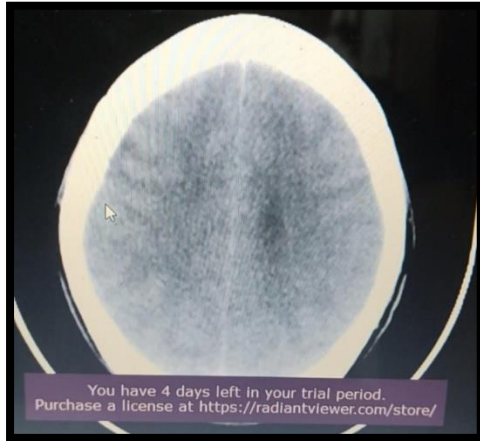


Figura 1. Tomografía de cráneo simple. Borramiento de profundidad de surcos y cisuras.

Se realiza punción lumbar, donde se obtiene presión de apertura de 55cmH₂O, salida de LCR xantocrómico, ligeramente turbio, el cual es enviado al laboratorio para realización de estudios pertinentes, obteniéndose los siguientes resultados:

• Citoquímico:

a) Estudio macroscópico:

- Volumen: 7,5ml.
- Aspecto: Ligeramente turbio.
- Color: Xantocrómico.
- Coagulo de fibrina: No presenta.

- Densidad: 1.010.
- pH: 7,0.

b) Estudio microscópico:

- Leucocitos: 1-2 xC.
- Eritrocitos: 0-1 xC.
- Levaduras: 0xC.

c) Contaje celular:

- Glóbulos blancos: 15 cel/mm³.
- Polimorfonucleares: 4%.
- Mononucleares: 96%.

d) Estudio químico:

- Glucorraquia: 49 mg/dl.
- Proteinorraquia: 47mg/dl.
- LDH: 393 UI/l
- Pandy: Positivo.

• Examen directo GRAM:

- Polimorfonucleares 0-1 xC.
- Linfocitos: 5-7 xC.
- No se observó morfología bacteriana.

• Tinta china:

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023

- No se observó *Cryptococcus spp.*
- Baciloscopia:
 - No se observaron bacilos ácido alcohol resistente en cien campos microscópicos examinados.
- Cultivo:
 - Sin desarrollo bacteriano hasta las 72 horas de incubación.
- IgM Epstein Barr: Negativo.
- IgM Citomegalovirus: Negativo.
- Antígeno *Cryptococcus*: Negativo.
- Citología:
 - Hallazgos compatibles con proceso neoplásico maligno de estirpe linfoide.

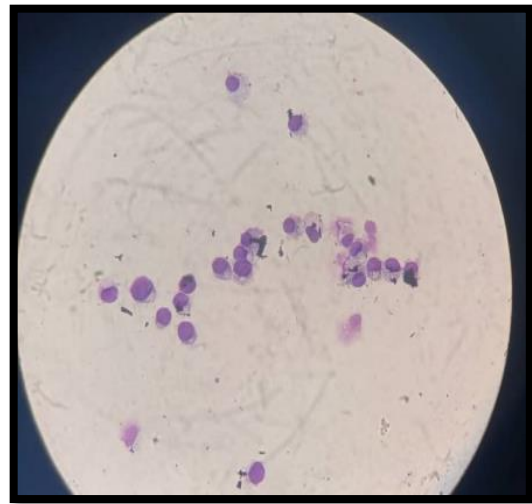


Figura 2: Frotis citológico de fondo limpio, hiper celular. Células inmaduras de estirpe linfoide con núcleos basófilos irregulares, disposición central y otros excéntricos, bien definidos. Moderado citoplasma, algunos con gránulos eosinófilos.

Ante los hallazgos previamente descritos se replantea diagnóstico a: Carcinomatosis meníngea secundaria a proceso hemato-oncológico. Se omite antibioticoterapia, se solicita hematología especial y valoración por el servicio de hematología.

- Hematología especial:
 - Hemoglobina: 12,1 g/dl.



- Hematocrito: 38%.
- Leucocitos: 14.750 cél/mm³.
- Segmentados: 53%.
- Linfocitos: 43%.
- Plaquetas: 381.000 cél/mm³.
- Descripción frotis de sangre periférica:
Microcitos, dianacitos, estomatocitos, leucocitosis, segmentación de neutrófilos, linfocitos reactivos con vacuolas.

Especialista hematólogo indica estudio de aspirado y biopsia de médula ósea, con análisis por citometría de flujo y marcadores monoclonales.

Durante la hospitalización, el paciente presentó periodos de somnolencia alternados con agitación psicomotriz, desorientación alopsíquica y autopsíquica, rigidez de nuca presente, signo de kernig y brudzinski negativos, hiporreflexia osteotendinosa global y fuerza muscular conservada.

A partir del décimo día de estancia hospitalaria el paciente presenta deterioro

franco del nivel de conciencia, y el día 14 de hospitalización, el paciente fallece, no pudiéndose realizar el aspirado de médula ósea ni tampoco se practicó necropsia.

DISCUSION

La carcinomatosis meníngea (meningitis neoplásica) como primera manifestación de un proceso neoplásico, es poco común (1). En el caso señalado, la enfermedad actual apuntaba a una infección del SNC, aunado a que no se presentaba ningún antecedente patológico de base; quizás fue la razón por la que no se planteó inicialmente como carcinomatosis meníngea. Por otra parte, el paciente no cursó con alzas térmicas, elemental para plantear la neuroinfección. Los carcinomas más frecuentes relacionados con carcinomatosis meníngea como primera manifestación, son los gástricos, y en segundo lugar los procesos hemato-oncológicos, siendo relevante la leucemia linfoblástica aguda (10), que aunque en este caso no se pudo llegar al diagnóstico definitivo a través del estudio histopatológico



de médula ósea, el paciente pudiera ser portador de este tipo de leucemia. Por último, otro aspecto interesante, es que el paciente tampoco presentaba hallazgos relacionados con entidades hemato-oncológicas a nivel de sangre periférica, lo que confirmaría que se trató de una carcinomatosis meníngea como primera manifestación del cuadro leucémico.

REFERENCIAS

1. Pruitt, A. Epidemiology, Treatment, and Complications of Central Nervous System Metastases. American Academy of Neurology, Continuum (Minneapolis Minn) 2017;23(6):1580–1600
2. Bastidas, T., Bravo, H., Acosta, M., & Linthon, S. Carcinomatosis meníngea, un desafío diagnóstico. Reporte de caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca, 2018; 20(1): 46-49
3. Ramos-Clemente, J., Duran, E., Pérez, M., & Domínguez, J. Carcinomatosis Meningea por invasión dural de Metástasis Craneal. Revista Clínica de Medicina de Familia, 2010; 3(3): 237-239.
4. Hinke, M., Skovran, A., Dusini, N., et al. Leptomeningeal Carcinomatosis: A Case Report and Literature Review. Cureus 2022;14(7): e26790.
5. Ropper, A., Samuels, M. & Klein, J. Principios de Neurología. Editorial Mc Graw Hill, décima edición 2017; páginas 662-663.
6. Goodman, B. Disorders of the Cauda Equina. American Academy of Neurology, Continuum (Minneapolis Minn) 2018;24(2):584-602.
7. López, D., Ferrer, A., Coves, J., Galán, N., & Gimeno, J. Complicaciones neurológicas del paciente con cáncer. Psicooncología, 2011; 8(1): 53.
8. Feyer P, S., Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al., Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer

Recibido: 3/02/2023

Aceptado: 4/2/2023



patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:63-69.

9. Michelle, M. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *American Academy of Neurology, Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23(3):669–690

10. García M., Adell J. & Maroto J. Carcinomatosis Meníngea: hallazgo de células malignas en el líquido cefalorraquídeo. *Rev Med Lab* 2021;2(3):119-120.



**WRITING CONVINCING MANUSCRIPTS FOR PEER-REVIEWED
MEDICAL JOURNALS: DRAFTING A SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE.**

**Naomi Cano-Ibáñez^{1,2,3}, Carmen Amezcua-Prieto^{1,2,3}, Marta Maes-Carballo^{1,4,5},
Sandra Martín-Peláez^{1,3}, Khalid Saeed Khan^{1,2,3}**

- 1. Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain. ncaiba@ugr.es; carmezcua@ugr.es; marta.maes.md@gmail.com; sandramartin@ugr.es; profkkhan@gmail.com.**
- 2. CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain. ncaiba@ugr.es; carmezcua@ugr.es; profkkhan@gmail.com.**
- 3. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, Spain. ncaiba@ugr.es; carmezcua@ugr.es; sandramartin@ugr.es.**
- 4. Department of General Surgery, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, Spain. marta.maes.md@gmail.com.**
- 5. Department of General Surgery, Hospital de Verín, Ourense, Spain. marta.maes.md@gmail.com**



CORRESPONDENCE: Dr. Marta Maes-Carballo Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Granada, Avenida de la investigación, 11 18016, Granada, Spain. Tel +34958241000. Ext: 20287. Email: marta.maes.md@gmail.com

review article.

ABSTRACT

Researchers preparing systematic review articles frequently face rejection by journal editors and peer-reviewers, leading invariably to time wastage in the rejection-resubmission cycle. In addition to undertaking the review work, authors need to understand the manuscript assessment mechanisms and the publication process within medical journals. Prospective registration boosts the authenticity of the review. The abstract is the most important part of the manuscript as it will make the first impression. The article structure is normally pre-determined according to the journal's instructions, and compliance with writing checklists is mandatory. It is a good idea to deploy checklist items in writing up from the beginning. Introduction and discussion sections may not be hard to draft if one follows a structured approach. This article will help familiarize authors with unwritten rules about the publication of reviews, giving

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



writing tips to increase the probability of the manuscript being accepted on the first submission.

KEYWORDS: Medical writing, systematic review, meta-analysis, publication, peer-reviewed journal.

**REDACCIÓN DE MANUSCRITOS CONVINCENTES PARA REVISTAS
MÉDICAS REVISADAS POR PARES: REDACCIÓN DE UN ARTÍCULO DE
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

RESUMEN

Los investigadores que preparan artículos de revisión sistemática se enfrentan con frecuencia al rechazo de los editores y revisores de revistas médicas, lo que conlleva indudablemente a una pérdida de tiempo en el proceso de presentación-rechazo y nueva presentación a otra revista. Además de emprender el trabajo de revisión, los autores deben conocer los mecanismos de evaluación de los manuscritos y el proceso de publicación en revistas médicas. Un registro prospectivo de la revisión sistemática potencia la autenticidad de la misma. Por otra parte, el resumen es la parte más importante del manuscrito, ya que causará la primera impresión. La estructura del artículo suele estar predeterminada de acuerdo con las instrucciones de la revista, y el cumplimiento de las listas de comprobación de la redacción proporcionadas por cada revista es obligatorio. Por lo tanto, es una buena idea basarse en estos elementos de la

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



lista de comprobación desde el principio. Las secciones de introducción y discusión no deberían ser difíciles de redactar si se sigue un enfoque estructurado. El presente artículo ayudará a los autores a familiarizarse con las normas no escritas sobre la publicación de revisiones, dando consejos de redacción para aumentar la probabilidad de que el manuscrito sea aceptado en el primer envío.

PALABRAS CLAVE: Escritura médica, revisión sistemática, meta-análisis, publicación, revista revisada por pares.

INTRODUCTION

Writing a scientific article is not creative writing. When writing for medical journals, the process and structure are dogmatic and inflexible. Authors need to rigidly follow the journal's instructions as there are virtually no scope for changing the main headings, subheadings, word counts. Being successful in a publication requires authors to make a good impression on editors; without

their approval, they cannot reach their readership. Furthermore, dealing with peer-review could be challenging because there is not enough good guidance available on it. Procrastination limits the opportunities for revision of the draft manuscript to a higher standard ahead of the submission deadline. A paper rejected once will probably also be rejected on resubmission. This article will familiarize authors with unwritten

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



publication rules, giving writing tips to increase the probability of their manuscript being accepted on the first submission.

We will use the publication of a systematic review manuscript as an exemplar for our deliberations. Reviews are published daily. A systematic review, defined as a review of the evidence on a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, critically appraise, analyze, and synthesize relevant research (Khalid Khan, 29 Julio 2011)(1), may be published as a research article or a commentary. It carries a high value in terms of citation potential and impact. It is possible to convert a thesis background chapter (García-Molina et

al., 2020)(2) or a literature review into a systematic review with a little bit of effort. A meta-analysis, a statistical method to merge the findings of single studies on the same question into an overall effect (Egger & Smith, 1997) (3), is not a mandatory component of a systematic review article. Reviews of systematic reviews, technically called umbrella reviews, are replacing traditional commentaries (Aromataris E, 2020; Hartling, Chisholm, Thomson, & Dryden, 2012) (4,5). Even free deliberation in opinion articles is being replaced by systematic reviews without a structured question, called scoping review (Peters et al., 2020).



MANUSCRIPT ASSESSMENT AND PUBLISHING PROCESS

Figure 1 shows the steps involved in the manuscript assessment and publishing process. In a systematic review project, it is important to plan the submission from the beginning. Author must start by prospectively registering the title and the protocol having identified an important research question that is valuable for practice (Chien, Khan, & Siassakos, 2012) (6). A review protocol may merit publication on its own ahead of the completed project unless the review is relatively small. At a later stage, when submitting the manuscript, the published protocol could influence

the journal's assessment. The manuscript should also comply with PRISMA, MOOSE (Liberati et al., 2009; Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009; Stroup et al., 2000; van Zuuren & Fedorowicz, 2016) (7) or another relevant writing checklist which should be included as supplementary material to make a positive impression. The identification of relevant journals is a key initial consideration. Studying the aims, scopes and instructions of the journal will permit proper preparation. It is always better to come up with a list of suitable journals, ranked in order of submission in case of rejection (which is common).

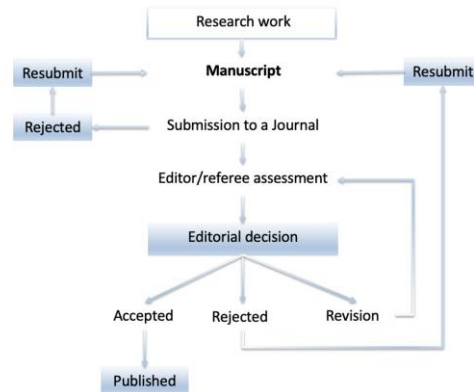


Figure 1. Editorial outline of the publication process.

Writing the systematic review manuscript should directly adhere to the instructions of the journal; this means that on every resubmission, the formatting may have to be changed.

After this initial work has been done, the ideas must be located into sections described in the mnemonic IMRAD: Introduction, Methods, Results and Discussion (Table 1).

Table 1. Title, Abstract and IMRAD structure of a systematic review article

(Follow PRISMA, MOOSE or other related guidelines for reporting)

Title

Abstract

I: Introduction

- Brief background (disease prevalence or burden).
- Justification for the current study based on gaps in previous reviews.
- Objectives of the systematic review.

M: Methods

- Approvals and registrations.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- Study search and selection.
- Description of the study participants, interventions/exposures, and outcomes.
- Evaluation of the risk of bias (study quality).
- Synthesis methods, including meta-analysis if relevant.
- Patient and public involvement.

R: Results

- Description of study selection (Figure 1 – flow chart)
- Description of study characteristics and quality (Tables 1 and 2 and Figure 2 – stacked bar chart)
- Description of the results (Table 3 and Figure 3 – forest plot).
- Other statistical information (Appendices for funnel plot etc.)

D: Discussion

- Summary of major findings.
- Strengths and limitations of the review.
- Comparison with findings of other reviews.
- Implication of the results for practice and future research.
- Conclusion.

References

Appendices

- Search strategy.
- List of excluded studies.
- Other supplementary information.

In addition to IMRaD, Title and Abstract must be written. They are crucial to success in publications. The writing plans should be discussed with the researcher's team, and the writing tasks can be distributed. The addition of the perspectives of experienced writers in the team may increase the chances of

acceptance of the manuscript (Gallo et al., 2011) (8).

The manuscript will enter a multi-stage assessment process following submission. It will only progress through basic administrative assessments if it is well-formatted in line with journal style and passes a plagiarism check. References,

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



preferably inserted in text using bibliographic managers, must be formatted as it is frequently taken as an indicator of the article's quality (Shokeir, 2014) (9). The plagiarism check can be performed by the authors using software, which is often provided free in most academic institutions. After passing this phase the manuscript will be read by an editor to assess its relevance according to the journal's priorities and its scientific quality considering compliance with a writing checklist. A proportion of articles will be rejected at this initial stage. Next, it will be peer-reviewed, which might recommend rejection or revision. At resubmission, a revision of the paper addressing one by one reviewer's comments will be needed. But this

alone will not guarantee acceptance unless the quality of the responses is high. Acceptance without any revisions is unusual.

We provide tips and tricks below for various sections of a systematic review article presented in the order of importance of each one.

TITLE, ABSTRACT AND INTRODUCTION

It is necessary to focus on the structured research question (Khan, 2006) (10) when writing the Title and the objective statement in the Abstract and the Introduction. Some examples of structured questions can be found in published reviews (Díaz-Burrucco,

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



Cano-Ibáñez, Martín-Peláez, Khan, & Amezcua-Prieto; Maes-Carballo et al., 2020) (11) Title, Abstract and Introduction will be read first by the editor (Figure 1), so these should make the first positive impression. There is a need for evading any fundamental errors in these initial sections to avoid rejection at the first editorial assessment. This means writing and rewriting several times, at least a dozen times in our experience. The greater the number of times these are revised, the higher the chance of being free of errors. Any issues with grammar, spelling or structure in the Title, Abstract and Introduction will make a terrible first impression.

Title with any subtitle should be short and self-explanatory to be attractive to editors and peer-reviewers. Some of the key research elements should appear in the Title: Participants, exposure or intervention, and outcomes can be described, with study design, i.e., systematic review, appearing in subtitle. This subtitle will permit compliance with reporting checklists. The Title should preferably not include question marks nor abbreviations. Finally, the Title must comply with the journal instructions concerning word count.

Writing the Abstract on the last day before the submission is a classical practice that invariably would contribute to rejection. The first opportunity to write the Abstract of a



systematic review should be taken when writing the study protocol, registering the study, or initiating the manuscript writing. It should be guided by the relevant writing checklists (Liberati et al., 2009; Stroup et al., 2000) (7, 12).

The Abstract, usually a structured summary of the article, is the most important part of the manuscript for reviewers to focus on. It is in the Abstract that authors make a good first impression. Only if the Abstract is well-written, highlighting the main information about the review work done, the editors will continue reading the article further. The journals may ask for an unstructured Abstract where there are no divisions of the text, the information presented in a word-limited

paragraph. In this case, we recommend that authors start drafting a structured abstract, including the most common headings, e.g., background, objective(s), methods (design), results, and conclusions. Then before submission, the headings can be removed, and the remaining text combined in consolidated narrative form. The Abstract, where structured or not, should be able to stand alone and avoid undefined abbreviations. The conclusions of the abstract should be based on the main results, i.e., the answer to the question addressed in the systematic review.

The Introduction section should be written after Title and Abstract. It should be a brief section of about 300



words unless other word limits are specified by the journal. It must first include a paragraph concerning the importance of the problem addressed in the review, describing the participants, interventions, outcomes, and disease burden in terms of prevalence, life quality impact and health economic costs (Khan & Coomarasamy, 2004) (13,14) The following paragraph should explain why the study was undertaken by explaining the need to address the specific question in the systematic review. The weaknesses of previous reviews should be respectfully highlighted, using a review quality checklist, for example, AMSTAR-2 (Shea et al., 2017) (15). This allows authors to explain the knowledge gap that exists, which their review will

address. The last paragraph should present the same question or hypothesis written in the Abstract under the heading objective. We can see an example of these introductory paragraphs in the literature (Díaz-Burrucco et al.) (11).

FIGURES AND TABLES

Figures and Tables must be entirely self-explanatory without referring to the text. All data symbols and abbreviations should be defined. If readers move from Abstract directly to Figures and Tables, they should find everything they need right there. The numerical results presented in the Abstract should be verifiable in the Figures and Tables. Editors and peer-reviewers look at

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



figures and tables to increase their efficiency, saving time for understanding and assessment.

Thus, the coherence of the Abstract with Figures and Tables is an essential feature of a convincing manuscript. In a systematic review, Figure 1 is the study selection flow chart, Table 1 covers characteristics of the studies selected,

Table 2 describe the study quality, and Table 3 (forest plot) give the results. Supplementary figures and tables are frequently required in a systematic review article, including a table of compliance with the writing checklist or a list with excluded studies and reasons for exclusion.

Table 2. Information to include in a cover letter to be submitted with a manuscript of a review article

Recibido: 3/12/2022
Aceptado: 4/2/2023



Basic outline

- Date, editor's name, name of the journal and other preliminaries.
- Title of the manuscript.
- Article type.
- Brief background of the study and the review question.
- Brief overview of the strength of the methods used.
- Relevance of the main findings to the journal readership.
- Statement that the submission is not previously published nor currently under consideration by another journal.
- Confirmation of the approval of all authors for submission of the manuscript to the journal.

Other information

- List of relevant studies by you or your co-authors that have been previously published, if requested by the journal.
- Potential reviewers and their contact information, if requested.
- If needed, reviewers to exclude in case there is a clear conflict of interest.
- Various disclosures or statements required by the journal (e.g., compliance with ethical standards, authors' conflicts of interest, etc.).
- Statement about compliance with reporting guidelines.

Table 3. Example of a structured answer to peer-review



Reviewer 1's comments	Author's response	
Abstract:		
1	Page 1: Line 35: "SDM was reported in only 40%". This line is incomplete and should read "SDM was reported in only 40% of the studies".	We appreciate the suggestion. We have modified the text accordingly.
Introduction:		
2	Page 2: Line 37-39: "Many authors have proposed personal strategies for promotion and practical application of SDM". The authors have quoted several <u>references</u> , however, they should expand on different proposals on strategies and practical application of SDM.	Thank you. We have added a paragraph explaining the different proposals as requested. The changes appear in the revised Introduction section as follows: "A three-step model introducing choice, describing options, and exploring preferences has been suggested. ¹⁰ Another proposal involves encouraging patients to make their own care goals that clinicians translate into treatment plans ²¹⁻²⁵ . Option Grids and other decision aids are thought to make the SDM process easier. ²⁶⁻²⁷ Measuring SDM as a quality indicator and reimbursing professionals that actually use SDM has been floated as another idea involving incentivization ²⁸ ."

Reviewer 2's comments	Author's response	
1	The results of the development of the tool and the advice of the experts should be presented in the results section and not in the methods section. The methods section only needs to state what we want to develop a new assessment tool, what methods to use, etc.	As the reviewer has requested, we have moved text from "2.3. Development of a quality assessment tool" from the methods section to "3.2. Development of a quality assessment tool" in the revised Results section.
2	Inclusion of exclusion criteria, the authors included CPGs and CSs about BC management, produced by governmental agencies or national and international professional organizations and societies, in other words, the exclusion of non-guidelines. So, it is not necessary to draft excluding randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, narrative reviews, etc.	We have removed the text as advised.
3	Page 1, line 35, 139+28=167, please check thoroughly.	We made the suggested modifications to the text.
4	Page 1, line 37, 42/101=41.6%, please check thoroughly.	We have modified the text.



METHODS AND RESULTS

The Methods section should provide enough detail and references. It is usually divided into various sections: registration (Chien et al., 2012)(6), search and study selection, data extraction and quality assessment of included studies, data syntheses including tabulation and meta-analysis (if feasible and necessary), and patient and public involvement (Staniszewska, Brett, Mockford, & Barber, 2011) (16). The main aim of this section is to permit other researchers to evaluate if the review is well-designed and appropriate for the objective. The Methods section is the only part of a manuscript in which passive voice may

override the use of the active voice in writing (Martínez, 2005) (17).

The Results section contains the output of the review, both supported by Figures, Tables, and supplementary appendices. The results must be written in an explicit and unambiguous way using precise numerical data to support the description of the findings. They should be presented following the order of the methods described. Non-statistically significant results should not be omitted. The results must report numerical data estimates of uncertainty, such as confidence intervals or level of significance. Compliance with writing checklists is a key to the authenticity of these sections.



DISCUSSION AND CONCLUSION

The aim of the Discussion section is to state the principal findings, their validity, and their implications. This is not a place for writing text like in a book chapter. This section should be clear and brief (Jenicek, 2006; Rogerio Faria, Renan Cardoso de, & Eduardo Seiti Gomide, 2019; Shokeir, 2014) (18,19, 9), using a structured sub-heading if permitted by the journal. The first paragraph should give the main findings that match the numerical results given in the abstract. This will allow a reader to move seamlessly from Abstract to Discussion if they wish. The next paragraphs should cover strengths and limitations (Coomarasamy et al.,

2001) (14). The latter should be written to explain the reviewer's opinion concerning the impact of the potential weaknesses in interpreting findings. After these, the authors should discuss their most important results, comparing them with those of other similar published systematic reviews, i.e., the same papers that were covered in the second paragraph of the Introduction. Implications of findings regarding practice and future research should be the final issue to describe before writing the Conclusion (Gee, 1999) (20). The Conclusion should mirror the conclusion reached in the Abstract. The Conclusion must respond to the systematic review objectives, and it may briefly mention the practical and future research implications.



COVER LETTER

The cover letter can help to introduce the work to the journal. Authors can use the cover letter to highlight the research's significance and to convince the editors that the systematic review paper will make a good impact. It should be short, clear, and accurate using the elements highlighted in **Table 2**. Please beware that many items listed in the table may not be required unless the cover letter is prepared as a file for upload to the journal submission platform.

ANSWER TO PEER-REVIEWER

Recibido: 3/12/2022
Aceptado: 4/2/2023

Dealing with the revision task needs proper attention to detail, which may be more effortful than writing the manuscript itself. There is a need to be polite, brief, clear, and concise (**Table 3**). Only quality response to the revisions requested leads to acceptance. Being rejected is commonplace.

CONCLUSION

Dealing with the process of writing up a systematic review for publication as a scientific article can be an arduous task for any reviewer, even for those who are experienced writers. In case of acceptance, a revision will be invariably required. We encourage revision and resubmission, taking as an opportunity to improve the quality of the written



manuscript considering editors' and reviewers' comments. Systematic reviewers can enhance their chances of getting published by following the guidance on how to write for a peer-reviewed journal suggested in this paper.

STATEMENT AND

DECLARATION

COMPETING INTERESTS

Authors declare non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors meet the criteria for authorship and have approved the final article. NCI, MMC and CAP drafted the manuscript. KSK designed the

manuscript. Authors SMP and KSK gave critical revision of the manuscript.

FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ACKNOWLEDGMENT

Professor Khan is a Distinguished Investigator at the University of Granada funded by the Beatriz Galindo (senior modality) program of the Spanish Ministry of Education.

REFERENCES

1. Khalid Khan, R. K., Jos Kleijnen, Gerd Antes (29 Julio 2011). Systematic reviews to support evidence-based medicine, 2nd edition: CRC Press.

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



2. García-Molina, L., Lewis-Mikhael, A. M., Riquelme-Gallego, B., Cano-Ibáñez, N., Oliveras-López, M. J., & Bueno-Cavanillas, A. (2020). Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*, 59(4), 1313-1328. doi:10.1007/s00394-019-02147-6
3. Egger, M., & Smith, G. D. (1997). Meta-Analysis. Potentials and promise. *Bmj*, 315(7119), 1371-1374. doi:10.1136/bmj.315.7119.1371
4. Aromataris E, F. R., Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. (2020). Chapter 10: Umbrella Reviews. In M. Z. Aromataris E (Ed.), *JBI Manual for Evidence Synthesis*
5. Hartling, L., Chisholm, A., Thomson, D., & Dryden, D. M. (2012). A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PLoS One*, 7(11), e49667. doi:10.1371/journal.pone.0049667
6. Chien, P. F., Khan, K. S., & Siassakos, D. (2012). Registration of systematic reviews: PROSPERO. *Bjog*, 119(8), 903-905. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03242.x
7. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 151(4),



- W65-94. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
8. Gallo, V., Egger, M., McCormack, V., Farmer, P. B., Ioannidis, J. P., Kirsch-Volders, M., . Vineis, P. (2011). Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology - Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *Prev Med*, 53(6), 377-387. doi:10.1016/j.ypmed.2011.08.007
9. Shokeir, A. A. (2014). How to write a medical original article: Advice from an Editor. *Arab J Urol*, 12(1), 71-78. doi:10.1016/j.aju.2013.10.006
10. Khan, K. S., & Coomarasamy, A. (2004). Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics and Gynaecology*, 14(2), 142-146. doi:10.1016/j.curobgyn.2003.12.006
11. Díaz-Burrueco, J. R., Cano-Ibáñez, N., Martín-Peláez, S., Khan, K. S., & Amezcua-Prieto, C. Effects on the maternal-fetal health outcomes of various physical activity types in healthy pregnant women. A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.05.030
12. Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*



- (MOOSE) group. *Jama*, 283(15), 2008-2012. doi:10.1001/jama.283.15.2008
13. Khan, K. S. (2006). The architecture of evidence-based gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 20(5), 639-646. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.03.001
14. Coomarasamy, A., Latthe, P., Papaioannou, S., Publicover, M., Gee, H., & Khan, K. S. (2001). Critical appraisal in clinical practice: sometimes irrelevant, occasionally invalid. *J R Soc Med*, 94(11), 573-577. doi:10.1177/014107680109401105
15. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*, 358, j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
16. Staniszewska, S., Brett, J., Mockford, C., & Barber, R. (2011). The GRIPP checklist: strengthening the quality of patient and public involvement reporting in research. *Int J Technol Assess Health Care*, 27(4), 391-399. doi:10.1017/s0266462311000481
17. Martínez, I. A. (2005). Native and non-native writers' use of first person pronouns in the different sections of biology research articles in English. *Journal of Second Language Writing*, 14(3), 174-190. doi:https://doi.org/10.1016/j.jslw.2005.06.001
18. Jenicek, M. (2006). How to read, understand, and write 'Discussion'

Recibido: 3/12/2022

Aceptado: 4/2/2023



- sections in medical articles. An exercise in critical thinking. *Med Sci Monit*, 12(6), Sr28-36.
19. Rogerio Faria, V., Renan Cardoso de, L., & Eduardo Seiti Gomide, M. (2019). How to write the discussion section of a scientific article. *Acta Scientiarum. Agronomy*, 41(1). doi:10.4025/actasciagron.v41i1.42621
20. Gee, K. S. K. H. (1999). A new approach to teaching and learning in journal club. *Medical Teacher*, 21(3), 289-293. doi:10.1080/01421599979554
21. Maes-Carballo, M., Muñoz-Núñez, I., Martín-Díaz, M., Mignini, L., Bueno-Cavanillas, A., & Khan, K. S. (2020). Shared decision making in breast cancer treatment guidelines: Development of a quality assessment tool and a systematic review. *Health Expect*, 23(5), 1045-1064. doi:10.1111/hex.13112
22. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*, 3(3), e123-130.
23. Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., . Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIEvid Synth*, 18(10), 2119-2126. doi:10.11124/jbies-20-00167
24. Van Zuuren, E. J., & Fedorowicz, Z. (2016). Moose on the loose: checklist for meta-analyses of observational studies. *Br J Dermatol*, 175(5), 853-854. doi:10.1111/bjd.15038



**ACTA
BIOCLINICA**

Artículo de revisión

N. Cano-Ibáñez y Col

Volumen 13, N° 25, Enero/Junio 2023

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

*Recibido: 3/12/2022
Aceptado: 4/2/2023*



**EFFECTIVIDAD DE LA EXPANSIÓN MAXILAR RÁPIDA QUIRÚRGICAMENTE
ASISTIDA (SARPE): REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Jorge Briceño^{1,2}, Jennifer Quintero^{2,3}, Aransa Velásquez^{2,4}, Braulio López⁵, Dimas
Herrera^{2,4}, Félix Díaz^{2,6}, Aroldo Amaris^{2,7}, María Castellanos^{2,8}, Carla Córdova^{2,8}**

- 1. Odontólogo, Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela**
- 2. Residente del Postgrado de Cirugía Bucal ULAC-IDOLA.**
- 3. Odontólogo, Universidad Santa María. Venezuela**
- 4. Odontólogo, Universidad Gran Mariscal de Ayacucho. Venezuela**
- 5. Cirujano Maxilofacial Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde-IVSS,
Universidad de Carabobo. Profesor Adjunto del Postgrado de Cirugía Bucal
ULAC-IDOLA. Venezuela**
- 6. Odontólogo, Universidad Central de Venezuela. Venezuela**
- 7. Odontólogo, Universidad Rómulo Gallegos. Venezuela**
- 8. Odontólogo, Universidad José Antonio Páez. Venezuela**

CORRESPONDENCIA: Universidad de Los Andes. Avenida 3, Independencia.

**Edificio el Rectorado. Mérida. Edo. Mérida. Venezuela Central telefónica: +58 - 0274 -
2401111**

Email: jorgebriceno.postgrado@gmail.com



RESUMEN

La SARPE es un procedimiento quirúrgico para corregir discrepancias maxilares transversales en pacientes esqueléticamente maduros. Combina el uso de aparatos ortopédicos y ortodóncicos y osteotomías por distracción para lograr la expansión del maxilar y expansión controlada de tejidos blandos en poco tiempo. No se encontró una revisión sistemática actualizada en español sobre la efectividad de la SARPE para corregir discrepancias transversales y problemas subsecuentes en pacientes adultos. Por lo tanto, este artículo persigue determinar la efectividad de la SARPE en adultos con base en una revisión sistemática de la literatura publicada en los últimos años (2015-2023). Se realizó una búsqueda de artículos científicos bases de datos especializadas. Se identificaron 512 documentos y se incluyeron ocho ensayos clínicos y nueve revisiones sistemáticas, todos en inglés. Se encontró variabilidad en el diseño de los estudios respecto de las técnicas quirúrgicas, tipo de expansores, periodos de seguimiento y técnicas de evaluación imagenológica. Todas las modalidades de tratamiento aumentan significativamente el ancho del arco dentario y esquelético maxilar transversal comparando las mediciones iniciales y los seguimientos de control. Sin embargo, la SARPE que incluye disyunción pterigomaxilar fue la más efectiva para corregir discrepancias transversales y problemas funcionales y anatómicos asociados en pacientes adultos. Los estudios coinciden en que la evidencia disponible es insuficiente, debido a la ausencia de significancia estadística entre grupos. Por lo tanto, para confirmar la efectividad y la estabilidad de la SARPE, se requieren más estudios clínicos controlados con periodos de seguimientos más largos, evaluados mediante 3D.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia maxilar transversal, expansión palatina, expansión maxilar, expansión maxilar/palatina rápida asistida quirúrgicamente (SARME/SARPE)



**EFFECTIVENESS OF SURGICALLY ASSISTED RAPID PALATAL EXPANSION
(SARPE): A SYSTEMATIC REVIEW**

ABSTRACT

SARPE is a surgical procedure used to correct transverse maxillary discrepancies in skeletally mature patients, combining the use of orthopedic and orthodontic appliances and distraction osteotomies to achieve expansion of the maxillary and controlled expansion of soft tissues in short periods of time. Discrepancies on its effectiveness have been reported and no updated systematic review in Spanish on the effectiveness of SARPE was found. Therefore, this paper aims to determine the effectiveness of SARPE in adults based on a systematic and updated review of the literature. For this purpose, a search for scientific articles was carried out in the main international databases to identify studies published since 2017: Science Direct, Sage Pub, Springer Link, Wiley Library Online, Scopus, Cochrane Library, Cochrane CENTRAL, Trip Database, Medline, Europe PMC, and Biblioteca Virtual de Salud. The search provided 512 titles. After eligibility assessment, 17 articles, eight clinical trials and nine systematic reviews that met the inclusion criteria were included. Variability was found in the design of the studies regarding surgical techniques, type of expanders, periods of follow-up, and imagological evaluation. All treatment modalities significantly increase the width of the transverse maxillary dental and skeletal arch comparing baseline and follow-up measurements, although SARPE was more effective when it was combined with pterygomaxillary disjunction. Studies agree that the available evidence is insufficient, since the majority did not observe statistically significant differences between groups. Therefore, to confirm the effectiveness and stability of SARPE, more controlled clinical trials with longer follow-up periods are required, using 3D imaging assessment.

Recibido: 3/2/2023
Aceptado: 4/4/2023



KEY WORDS: Adult, palatal expansion, maxillary expansion, palatal expansion technique, therapeutic use, surgically assisted rapid maxillary, palatal expansion (SARME/SARPE)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia maxilar transversal es una malformación facial caracterizada por la presencia de un crecimiento alveolar vertical excesivo, apiñamiento, paladar profundo y estrecho con una distancia intermolar menor a 31 mm, medida desde los márgenes cervicales, y grandes espacios oscuros en el corredor bucal (1). Se presenta, por lo general, acompañada de base maxilar estrecha, mordida cruzada unilateral o bilateral, bóveda palatina alta y estrecha, y apiñamiento dental (2). Las deficiencias transversales no se autocorrigen durante el crecimiento craneofacial, se requiere inducir la ampliación del tamaño del paladar a través de la apertura de su sutura media (3). En pacientes que no han completado su madurez ósea se suele indicar un procedimiento de expansión maxilar lenta

(SME) o expansión maxilar rápida (RME) mediante el uso de aparatos ortopédicos y ortodónticos, tan pronto como sea posible para aumentar transversalmente el arco dentario maxilar. En general, la literatura indica que mientras mayor es el paciente, predominan los efectos dentoalveolares y se logran menos cambios esqueléticos (4).

Por lo tanto, la elección del tipo de tratamiento para corregir las discrepancias transversales depende de la madurez esquelética del paciente y de la magnitud de la discrepancia transversal que se requiera corregir (2,5). Cuando la expansión requerida está por debajo de cinco mm en pacientes que no han alcanzado su madurez esquelética, su corrección se puede lograr mediante un tratamiento con dispositivos ortodónticos u ortopédicos. En cambio, cuando estas discrepancias superan los cinco mm en pacientes maduros esqueléticamente, la SARPE



(*Surgically assisted rapid palatal expansion*), también conocida como SARME (*Surgically assisted rapid maxillary expansion*), es el procedimiento más recomendado por su efectividad, estabilidad y bajo riesgo de efectos adversos y recidiva (6–9).

La SARPE es un procedimiento quirúrgico que combina el uso de un aparato ortopédico y osteotomías por distracción para lograr la expansión del esqueleto maxilar y expansión controlada de tejidos blandos en cortos periodos de tiempo (7–10). Consiste en liberar quirúrgicamente las áreas que resisten la expansión mediante una osteotomía activando un expansor hasta que se alcance la cantidad de expansión deseada (7). Como resultado, mejora el espacio del arco dental para la alineación del diente, corrige los problemas asociados con la deficiencia maxilar transversal y, en consecuencia, produce resultados estéticos y funcionales satisfactorios (4).

Recibido: 3/2/2023
Aceptado: 4/4/2023

La revisión de la literatura indica que se han realizado numerosos estudios sobre la expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente en adultos. También, se han publicado algunas revisiones sistemáticas de la efectividad de la SARPE para el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (12–14) y la atresia maxilar transversa (7,15–20). Sin embargo, debido a que se ha hallado controversias y a que muchos de los estudios clínicos incluidos tienen poca calidad metodológica, estas revisiones coinciden en recomendar que hace falta más investigaciones para llegar a resultados concluyentes (2,8,21–24).

Además, como hasta la fecha se ha reportado sólo una revisión sistemática de la literatura en español, en la cual se evalúa la expansión según el tipo de técnica de SARPE, activación y disyuntor empleados; sin embargo, ésta no está actualizada, pues se incluyeron estudios publicados solo hasta el 2014 (5).



Adicionalmente, se encontraron tres estudios documentales en la literatura gris, correspondientes a trabajos de fin de curso y de maestría, dos están desactualizados, y todas son metodológicamente deficientes, pues tienen limitaciones en los criterios de inclusión y los procedimientos de evaluación y análisis de la evidencia empleados, lo que aumenta el riesgo de sesgo de la selección y disminuye la calidad los resultados reportados (25–27).

Por lo tanto, existe la necesidad de realizar una revisión sistemática actualizada en español para presentar evidencia de calidad sobre la efectividad de la SARPE como tratamiento de la discrepancia maxilar transversa y tratar los problemas asociados. Por ello, este artículo evalúa la efectividad de la SARPE para corregir discrepancias maxilares transversales y tratar problemas asociados en pacientes esqueléticamente maduros con base en una

revisión sistemática y actualizada de la literatura publicada en los últimos ocho años.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar, analizar, evaluar y resumir ensayos clínicos o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos sobre la efectividad de la SARPE, publicados en los últimos ocho años en revistas científicas, empleando el protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas (28,29). Con tal fin, siguiendo la estrategia PICO (30), se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad de la expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente en adultos según la literatura publicada en los últimos ocho años?

Tabla 1: Descripción de la pregunta de investigación siguiendo la estrategia PICOT

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Criterios	Descripción
Población	Pacientes odontológicos adultos o adolescentes mayores de 14 años con indicación de expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente
Intervención	Realización de la SARPE
Comparación	SARPE versus grupo control; SARPE versus procedimiento alternativo; comparación de la SARPE según el disyuntor utilizado; comparación de la SARPE con o sin disyunción pterigomaxilar
Resultados	Reporte de la efectividad, estabilidad y efectos secundarios de la expansión maxilar lograda con la SARPE, riesgo de recidiva y complicaciones
Tiempo	Seis meses o más de seguimiento
Diseño de los estudios	Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

En esta revisión, la búsqueda de publicaciones científicas se realizó en las siguientes editoriales y bases de datos electrónicas: Science Direct, Sage Pub, Springer Link, Wiley Library Online,

Biblioteca Cochrane, Cochrane CENTRAL, Trip Database, Medline (vía Pubmed), Europe PMC y Biblioteca virtual de Salud (BVS).

La búsqueda se llevó a cabo combinando los siguientes MeSH (*Medical Subjects*



Headings) y DeCS (descriptores de ciencias de la Salud) mediante el uso de los operadores lógicos booleanos AND, OR, NOT. Los MeSH empleados en la búsqueda de documentos en inglés fueron: *Adult AND palatal expansion OR maxillary expansion OR palatal expansion technique (therapeutic use [Mesh]) OR surgically assisted rapid maxillary expansion OR surgically assisted rapid palatal expansion NOT orthopedic maxillary expansion, NOT slow maxillary expansion NOT children*. Por su parte, los DeCS empleados en la búsqueda de documentos en español fueron: *Adulto AND expansión palatina OR expansión maxilar OR técnica de expansión palatina AND uso terapéutico OR expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente OR expansión palatina rápida asistida quirúrgicamente NOT expansión maxilar ortopédica, NOT expansión maxilar lenta NOT niños*.

Recibido: 3/2/2023
Aceptado: 4/4/2023

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se evaluó la elegibilidad de cada uno de los documentos identificados. Primero, se verificó mediante la lectura del título, el resumen o abstract y las palabras clave, que se tratara de ensayos clínicos sobre la expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente. Luego, al revisar la metodología del estudio, se verificó que se tratara de ensayos clínicos aleatorizados y controlados o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Finalmente, para su inclusión definitiva se verificó la disponibilidad del acceso al texto completo del documento. Por otro lado, se excluyeron de esta revisión sistemática estudios de diseño observacional, descriptivos o analíticos, pre- y postintervención sin grupo control, mixto o cualitativo, documental no sistemático. También, se excluyeron ensayos clínicos sobre la expansión maxilar en pacientes menores de 14 años, sin asistencia quirúrgica, o lenta.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LOS DATOS

Dos evaluadores examinaron los estudios primarios incluidos, considerando los criterios metodológicos para estudios no aleatorizados (MINORS, Methodological Index for Non-Randomized Studies) (31). La evaluación de sesgo de los ensayos clínicos se realizó mediante la lista de verificación de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (32,33). Los estudios documentales, por su parte, fueron evaluados considerando la guía de la Biblioteca Cochrane para revisiones sistemáticas (32), las listas de verificación para revisiones sistemáticas y metaanálisis de PRISMA (29), Joanna Briggs Institute (34) y el portal Health Evidence (35).

Una vez seleccionados los estudios incluidos en la revisión, se tabularon en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2019 y se leyeron los textos completos para analizar las variables: año,

Recibido: 3/2/2023
Aceptado: 4/4/2023

país del estudio, tamaño de muestra, grupos, diseño de investigación, tipo de participante, procedimientos empleados, objetivo y resultados de la efectividad de las intervenciones.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS E INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

En esta revisión se identificaron 512 documentos. Luego de revisar los títulos, resúmenes y palabras clave, de estos se descargaron 81 artículos para ser examinados con mayor profundidad por medio de la lectura del texto completo. Finalmente, de estos, se incluyeron 17 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión de cuatro bases de datos y cuatro editoriales electrónicas (Tabla 1), ocho estudios experimentales (Tablas 2, 4 y 5) y nueve revisiones sistemáticas (Tablas 3 y 5). En el siguiente diagrama de flujo (Figura 1), se describe el proceso de búsqueda y selección de los artículos en

este estudio, basado en los criterios establecidos en PRISMA (29):

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección y búsqueda siguiendo PRISMA

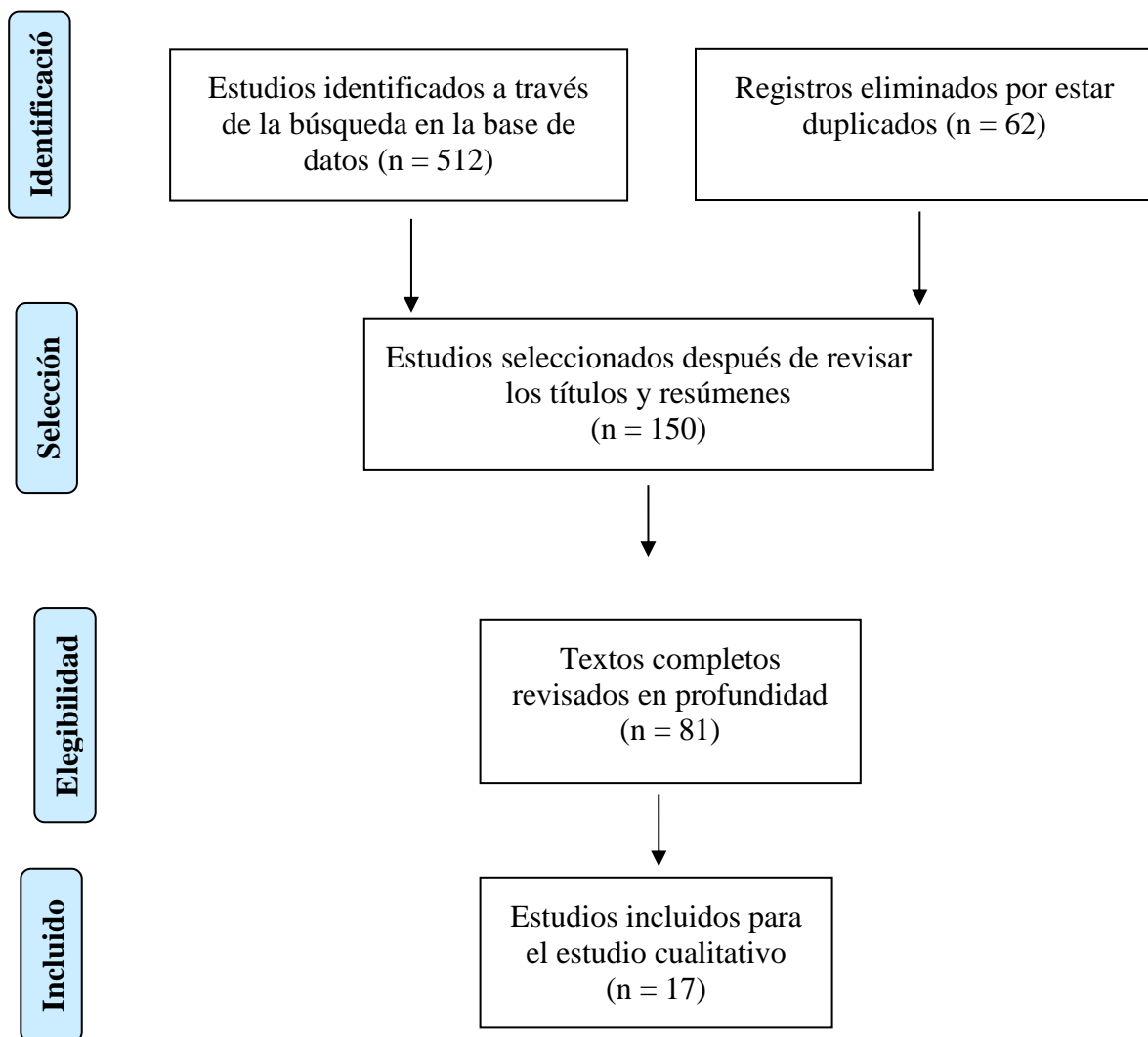




Tabla 2. Resultados del análisis de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos

Autor	Año	Objetivo	Criterios de inclusión	Protocolo definido	Evaluación definida	Evaluación del sesgo	Seguimiento apropiado	Deserción ≤5%	Cálculo de la muestra	Incluye grupo control	Grupo contemporáneo	Medición inicial (Basal)	Apropiado análisis estadístico	Total
Kayalar et al.(36)	2019	2	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	2	21
Rômulo et al. (37)	2017	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24
Vinha et al. (38)	2020	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	22
Ferraro et al. (39)	2018	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	22
Findik et al. (40)	2019	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	22
Barone et al. (41)	2020	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	0	2	20
Kayalar et al. (42)	2016	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	22
Zandi et al. (43)	2016	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	22
De Oliveira et al. (44)	2021	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Tabla 3. Evaluación metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor	Año	Pregunta PICO	Criterios de inclusión	Estrategias de búsqueda	Fuentes de información	Criterios de evaluación	Número de evaluadores	Método de extracción de datos	Métodos de combinación de estudios	Evaluación del sesgo	Recomendaciones sustentadas	Propuesta de investigaciones futuras	Total
Blæhr et al. (2)	2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Bortolotti et al. (7)	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Liu et al. (45)	2020	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Gogna et al. (11)	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Rodrigues et al. (24)	2019	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	10
Muñoz-Pereira et al. (46)	2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Carvalho et al. (47)	2020	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
Starch-Jensen & Blæhr (19)	2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Buck et al. (48)	2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios experimentales incluidos

Autores y año	Año	Asignación aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultado incompletos	presentación de informe selectivamente	Otros sesgos: tamaño de muestra, dosis, población, bioética, financiación, medida inicial
Kayalar et al.(36)	2019	√	√	√	√	√	√	√
Rômulo et al. (37)	2017	√	√	√	√	√	√	√
De Oliveira et al. (44)	2021	√	√	√	√	√	√	√
Vinha et al. (38)	2020	?	√	√	√	√	√	x
Ferraro et al. (39)	2018	√	√	√	√	√	√	√
Findik et al. (40)	2019	√	?	?	?	√	√	√
Barone et al. (41)	2020	√	√	√	√	√	√	√
Kayalar et al. (42)	2016	√	√	√	√	√	√	√
Zandi et al. (43)	2016	√	√	√	√	√	√	√

Nota: √ = bajo nivel de sesgo; X = alto nivel de sesgo; ? = información insuficiente o poco clara

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Artículo de Revision

J. Briceño y Col

Tabla 5. Síntesis de los resultados de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos	Edad	Participantes	Intervención	Resultados
Blæhr et al. (2)	2019	Bélgica	RS	Probar la hipótesis de que no hay diferencias en la expansión y la recaída del arco esquelético y dental después de una SARPE con un aparato de soporte óseo en comparación con un dispositivo de soporte dental	2 estudios, 76 pacientes	2	≥ 14	Paciente con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE: con un aparato de soporte óseo vs. Dispositivo de soporte dental	No hubo diferencias estadísticamente significativas en la expansión y recidiva del arco esquelético y dental. La expansión del arco dental fue significativamente mayor que la expansión esquelética con ambas modalidades de tratamiento. Hacen falta más ensayos clínicos bien diseñados
Bortolotti et al. (7)	2020	Italia	RS	Investigar los efectos esqueléticos y dentales inmediatos de SARPE en pacientes adultos con hipoplasia maxilar transversal.	9 estudios, 286 pacientes	2	≥ 18	Paciente con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE	SARPE es eficaz para obtener una expansión significativa de la dimensión transversal maxilar. Sin embargo, el efecto SARPE inmediato es principalmente una expansión molar más que un ensanchamiento transversal óseo puro del maxilar.
Kayalar et al.(36)	2019	Turquía	EC	Evaluar los efectos de la SARPE usando soporte origen dental / óseo (híbrido) y dentario en el ancho del tejido nasal blando y duro	20	2	19,4 promedio	Paciente con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE: con un aparato híbrido de soporte óseo y dental vs. solo soporte dental	Los dispositivos híbridos y de soporte dental produjeron efectos de ensanchamiento igualmente significativos en los tejidos nasales blandos y duros tanto a corto plazo como a los 6 meses después de SARPE.
Rômulo et al. (37)	2017	Brasil	EC	Evaluar el efecto de esta cirugía (con o sin disyunción pterigomaxilar) en el volumen de la vía aérea superior	25	2	18-45	Pacientes con deficiencia esquelética transversal del maxilar superior a 5 mm, mordida	SARPE: osteotomía Le Fort I vs. Le Fort I con disyunción de la sutura pterigomaxilar	La disyunción pterigomaxilar resultó en un aumento significativo en las mediciones volumétricas de la nasofaringe y el área de sección transversal mínima de la orofaringe 6 meses después de la estabilización del dispositivo expansor.

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Autor	Año	País	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos	Edad	Participantes	Intervención	Resultados
Vinha et al. (38)	2020	Italia	EC	Evaluar los cambios inducidos por el SARPE en la morfología del paladar y faringe, así como la correlación de estos cambios con la mejora de la apnea obstructiva del sueño.	16	2	≥ 21	Pacientes diagnosticados con deficiencia esquelética transversal del maxilar y apnea obstructiva del sueño	SARPE: osteotomía Le Fort I	El SARPE promueve el ensanchamiento transversal del maxilar y la disminución de la profundidad del paladar, reduciendo así la apnea en adultos y expandiendo las vías respiratorias, especialmente en su mitad inferior.
Liu et al. (45)	2020	China	RS	Evaluar sistemáticamente los efectos de la SARPE en la cavidad nasal y sus cambios asociados en la función respiratoria.	8 artículos, 161 pacientes	2	≥ 16	Pacientes diagnosticados con deficiencia esquelética transversal del maxilar	SARPE	Se encontró que SARPE produce un aumento de volumen significativo en la cavidad nasal en pacientes adultos. Sin embargo, la mejora de la función respiratoria nasal no se ha dilucidado bien; por lo tanto, SARPE aún no se recomienda con el fin de mejorar la respiración nasal.
Gogna et al. (11)	2020	Reino Unido	RS	Determinar la estabilidad de la SARPE para la corrección de la deficiencia maxilar transversal, el efecto del tipo de distractor (transmitido por diente o por hueso) y la influencia de un retenedor en la estabilidad posterior a la expansión	15 artículos, 343 pacientes	2	≥ 16	Pacientes esqueléticamente maduros con arco maxilar estrecho transverso; mordidas cruzadas, apiñamiento o pasillos bucales no sindrómicos.	SARPE	La evaluación cualitativa sugiere que la SARPE produce expansión significativa a nivel dental y esquelético y es estable. Hay controversia sobre los beneficios clínicos de un dispositivo de retención o tipo distractor (transmitido por hueso o por diente) sobre la estabilidad.
Rodrigues et al. (24)	2019	Brasil	RS	Evaluar el efecto de la SARPE con la disyunción pterigomaxilar en la posición mandibular	4 estudios, 142 pacientes	2	≥ 18	Pacientes adultos con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE	Aunque el estudio demostró algunos cambios de posición mandibular después de SARPE asociado con la EP, no hay evidencia actual suficiente para respaldar este resultado debido a las posibles limitaciones del estudio relacionadas con el número de investigaciones elegidas para su inclusión
Muñoz-Pereira et al. (46)	2021	Brasil	RS	Evaluar la estabilidad y las complicaciones de los aparatos dentales 2, óseos e híbridos en la SARPE	23 artículos, 649 pacientes	2	14-59	Pacientes adultos con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE	Se consideró que los aparatos dentales y óseos utilizados en SARPE tenían una alta estabilidad a largo plazo. Los aparatos óseos parecían tener menos recaídas que los aparatos dentales debido a una distribución más paralela de las fuerzas ejercidas. Hacen falta más estudios clínicos con seguimientos más largos y muestras más grandes

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Artículo de Revision

J. Briceño y Col

Autor	Año	País	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos	Edad	Participantes	Intervención	Resultados
Carvalho et al. (47)	2020	Brasil	RS	Identificar la tasa global de complicaciones en SAME y verificar la influencia del dispositivo de expansión, el protocolo de activación y la técnica quirúrgica.	12 estudios, 851 pacientes	2	≥ 16	Pacientes adultos con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE	Los procedimientos SARPE presentan en su mayoría complicaciones menores. Aunque en la literatura se describen varios tipos de complicaciones, las tasas de aparición son bajas y problemas técnicos como la disyunción pterigomaxilar y el patrón de distracción pueden ser predictores del riesgo de complicaciones.
Ferraro et al. (39)	2018	Brasil	EC	Medir el efecto de la cantidad de expansión y estabilidad de la SARPE con o sin disfunción pterigomaxilar.	24	2	≥ 16	Pacientes adultos con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE	El SARPE con DP y el SARPE sin DP son métodos fiables para obtener la expansión maxilar, con ligeras diferencias en los patrones de alteraciones esqueléticas y dentales a favor del SARPE con DP, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas.
Findik et al. (40)	2019	Turquía	EC	Evaluar los cambios en los tejidos blandos nasales en pacientes que se sometieron a SARPE utilizando dos abordajes quirúrgicos diferentes.	32	2	≥ 16	Pacientes con una deficiencia maxilar transversal de más de 5 mm	SARPE: osteotomy type Le Fort I	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos abordajes quirúrgicos.
De Oliveira et al. (44)	2021	Brasil	EC	comparar los cambios esqueléticos y dentales de MARPE con los producidos por SARPE en pacientes con madurez ósea.	32	2	≥ 16	pacientes tratados por deficiencia maxilar transversa	MARPE vs. SARPE	La técnica MARPE mostró un aumento en la expansión maxilar transversa esquelética en el tercio medio facial y el hueso basal en comparación con SARPE, especialmente en la región palatina posterior; sin embargo, no se encontró diferencia en la expansión del proceso alveolar entre los 2 métodos

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Artículo de Revision

J. Briceño y Col

Autor	Año	País	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos	Edad	Participantes	Intervención	Resultados
Barone et al. (41)	2020	Brasil	EC	Evaluar la eficiencia y estabilidad de la expansión maxilar lograda con dos tipos de expansores siguiendo el mismo procedimiento SARPE sin disyunción pterigomaxilar.	24	2	≥ 17	Pacientes adultos con una deficiencia maxilar transversal que requiere la intervención de SARPE	SARPE: con un aparato de soporte óseo vs. Dispositivo de soporte dental	Se encontró que la expansión en las regiones anterior maxilar y premolar era similar en ambos grupos. Por el contrario, el dispositivo soportado por el diente resultó en una expansión significativamente mayor en la región molar. La técnica SARPE sin PMD es altamente efectiva en el tratamiento de adultos con deficiencias transversales maxilares, y el tipo de expansor seleccionado depende de la ubicación de la constricción maxilar más grande. Región de cada paciente.
Buck et al. (48)	2016	Australia	RS	Determinar qué cambios volumétricos ocurren en los espacios de las vías respiratorias superiores después de SARPE en adultos.	11 estudios, 204 pacientes	2	≥ 18	Pacientes adultos con problemas de las vías respiratorias superiores que requieren la intervención de SARPE	SARPE	Se encontró que el SARPE produce aumentos sustanciales de volumen a corto plazo en la cavidad nasal en pacientes que no crecen y que se mantuvieron durante al menos 63 meses. La evidencia sobre el efecto sobre el volumen orofaríngeo es débil. Sin embargo, se evaluó que la mayoría de los estudios tenían un alto riesgo de sesgo. Aún debe determinarse el efecto de tales cambios de volumen sobre la función respiratoria; por lo tanto, SARPE no puede recomendarse para fines respiratorios.
Starch-Jensen & Blæhr (19)	2016	Dinamarca	RS	Probar la hipótesis de que no hay diferencia en la expansión y recidiva del arco dentario y esquelético transversal después de una osteotomía Le Fort I segmentaria versus SARPE	4 estudios, 107 pacientes	2	≥ 17	Pacientes adultos con deficiencia transversal maxilar	Osteotomía Le Fort I segmentaria versus SARPE	La deficiencia transversal maxilar en adultos puede tratarse con éxito con ambas modalidades de tratamiento, aunque la expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente parece más efectiva cuando se requiere una expansión del arco dentario y esquelético maxilar transversal grande. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, se necesitan estudios aleatorios a largo plazo que evalúen la expansión transversal esquelética y dental y la recaída con las dos modalidades de tratamiento antes de poder proporcionar conclusiones definitivas.

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



Artículo de Revision

J. Briceño y Col

Autor	Año	País	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos	Edad	Participantes	Intervención	Resultados
Kayalar et al. (42)	2016	Turquía	EC	Comparar los efectos esqueléticos, dentales y periodontales de dispositivos dentales e híbridos en la SARPE.	20 pacientes	2	≥ 18	Pacientes adultos con deficiencia transversal maxilar	SARPE con dispositivos dentales e híbridos.	La SARPE con dispositivos híbridos tiene efectos esqueléticos similares, diferentes patrones de movimiento dental y menos efectos secundarios dentales y periodontales, es una alternativa beneficiosa a la SARPE con dispositivos dentales.
Zandi et al. (43)	2016	Irán	EC	Comparar los cambios esqueléticos y dentales a corto plazo después de la SARPE con o sin disyunción pterigomaxilar mediante tomografía computarizada de haz cónico.	30 pacientes	2	≥ 16	Pacientes adultos con deficiencia transversal maxilar	SARPE con o sin disyunción pterigomaxilar	En ambos grupos, la mayor expansión se produjo a nivel del arco dental, seguido por hueso palatino y nivel del piso nasal, y la cantidad de expansión lograda en las áreas del primer premolar y molar fue comparable. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad y el patrón de expansión maxilar entre dos grupos.

Nota: RS = revisión sistemática; EC = ensayo clínico

Recibido: 3/2/2023

Aceptado: 4/4/2023



SÍNTESIS CUALITATIVA DE LOS ESTUDIOS

INCLUIDOSEVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios experimentales seleccionados fueron analizados con base en el índice metodológico para estudios no aleatorios (MINORS), el cual considera los siguientes criterios de calificación:

- 0: aspecto no informado
- 1: aspecto informado, pero de forma inadecuada
- 2: aspecto informado de forma adecuada

El puntaje global se valora de acuerdo con los siguientes parámetros de calidad para los estudios experimentales comparativos el puntaje ideal es 24. El puntaje global se valora de acuerdo con los siguientes parámetros de calidad:

- 0-8: baja calidad
- 9-16: calidad media
- 17-24: alta calidad

A partir de los resultados de la evaluación presentados en la Tabla 2, se determinó que el promedio de los estudios experimentales fue de 22, lo que indica que tienen una calidad alta. Todos los estudios incluidos obtuvieron una valoración por encima de 20.

Con se muestra en la Tabla 3, las revisiones sistemáticas, por su parte, se evaluaron considerando 11 ítems basados en las listas de verificación PRISMA, Joanna Briggs Institute y Health Evidence para este tipo de estudios. Con base en la evaluación, todas las revisiones cumplen, al menos, con 9 de estos criterios; por lo tanto, tienen una calidad alta.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Adicionalmente, se evaluó el sesgo mediante la herramienta de la Biblioteca Cochrane, la cual incluye los siguientes indicadores: secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos



de resultado incompletos, presentación de informes selectivos, otras fuentes de sesgo. En la Tabla 4, se puede observar que la mayoría fue valorada con un nivel de riesgo de sesgo bajo.

En esta revisión sistemática fueron incluidos 17 estudios, nueve revisiones sistemáticas y ocho ensayos clínicos, los cuales se realizaron en ocho países. En las revisiones sistemáticas se incluyeron 88 estudios en los cuales participaron 2 819 pacientes. Por su parte, en los ensayos clínicos participaron 191 pacientes. El total de participantes en esta revisión fue 3 010 pacientes.

Se registro bastante variabilidad en cuanto al propósito de la SARPE y las técnicas empleadas. Seis estudios evaluaron los cambios esqueléticos y dentales, la estabilidad de la expansión y las complicaciones asociados a la SARPE empleando dispositivos hueso-diente, hueso-hueso e híbrido (2,7,11,41,46,47). Rodrigues et al. (24) analizaron el efecto de la SARPE en los cambios de posición mandibular. Dos estudios evaluaron el efecto de la

SARPE empleando los dispositivos hueso-diente e híbrido en la dimensión del tejido nasal blando y duro (36,40). Otras tres investigaciones evaluaron el efecto de la SARPE con disyunción pterigomaxilar sobre el volumen de la vía aérea superior (37,45). Finalmente, un estudio analizó el efecto de la SARPE en la morfología del paladar y la faringe, para tratar la apnea obstructiva del sueño (38). En la Tabla 5 se presenta la síntesis de los resultados de los estudios incluidos.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue determinar la efectividad de la expansión maxilar rápida asistida quirúrgicamente en adultos. Con el fin de minimizar las limitaciones reportadas en revisiones anteriores respecto de diseño de los estudios incluidos (2,7,11,24,46,47), se incluyeron 17 estudios, ocho ensayos clínicos controlados y nueve revisiones sistemáticas publicados desde el 2015 en revistas especializadas indexadas en bases de datos internacionales. Los



estudios incluidos presentan bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica considerando los criterios de MINORS, las herramientas de evaluación de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de la Biblioteca Cochrane.

Similar a lo hallado por Starch-Jensen y Blæhr (19), Rodrigues Carvalho et al. (24), los estudios incluidos eran bastantes heterogéneos en cuanto a la expansión transversal esperada y alcanzada, pruebas imagenológicas y parámetros de evaluación empleados, técnicas y tipos de distractor utilizados, período de seguimiento, muestra estudiada y propósito y alcance de la cirugía. Esto imposibilitó, de alguna manera, llegar a resultados concluyentes respecto de la efectividad de la SARPE.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que la SARPE, especialmente combinada con la disyunción de la sutura pterigomaxilar, es un procedimiento efectivo para lograr una expansión maxilar superior a 6 mm, más estable y con menor riesgo de recidiva, debido a que disminuye el

estrés y fuerzas de resistencia maxilares y tiene un menor efecto en el periodonto.

El disyuntor transpalatino de anclaje óseo, el de anclaje dentario y el híbrido ofrecen resultados similares satisfactorios en función de las condiciones dentales y periodontales del paciente. Para lograr una mayor estabilidad, el disyuntor se activa durante el procedimiento quirúrgico y se reactiva luego de un período de descanso que oscila entre 1 y 7 días.

Aunque la SARPE ha sido efectiva para lograr una mayor expansión dental y esquelética y más estable, la evidencia disponible es insuficiente para afirmar de manera concluyente; por lo tanto, hace falta realizar más ensayos clínicos controlados, con procesos de evaluación radiográfica tridimensional a largo plazo, para afirmar, con evidencia, que la SARPE es superior a otros tratamientos para corregir discrepancias maxilares transversales en pacientes adultos y problemas asociados, como atresia maxilar, crecimiento facial asimétrico, posicionamiento y desviación funcional



de la mandíbula, problemas periodontales y afectación dentofacial.

REFERENCIAS

1. Andruccioli MCD, Matsumoto MAN. Transverse maxillary deficiency: treatment alternatives in face of early skeletal maturation. *Dental Press J Orthod.* 2020 Jan 1;25(1):70.
2. Blæhr T, Mommaerts M, Kjellerup A, Starch-Jensen. Surgically assisted rapid maxillary expansion with bone-borne versus tooth-borne distraction appliances—a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Apr 1;48(4):492–501.
3. Ghergu Jianu A. Expansión rápida maxilar en el paciente adulto sin asistencia quirúrgica. Universidad de Sevilla; 2019.
4. Alves de Medeiros AC, Maranhão Vieira OB, Janson G, GaribGamba D. Mandibular dental arch short and long-term spontaneous dentoalveolar changes after slow or rapid maxillary expansion: A systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2017 May 1;22(3):55–63.
5. Hidalgo García V, Solano Mendoza B, Solano Reina E. Indicación de las distintas técnicas de expansión rápida del paladar quirúrgicamente asistida y comparativa de la estabilidad. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac.* 2018 Jan 1;40(1):27–32.
6. Silverstein K, Quinn P. Surgically-assisted rapid palatal expansion for management of transverse maxillary deficiency. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:725–32.
7. Bortolotti F, Solidoro L, Bartolucci ML, Parenti SI, Corrado P, Alessandri-Bonetti G. Skeletal and dental effects of surgically assisted rapid palatal expansion: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Orthod.* 2020;42(4):434–40.



8. Betts NJ. Surgically Assisted Maxillary Expansion. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016 Mar 1;24(1):67–77.
9. Hino CT, Pereira MD, Sobral CS, Kreniski TM, Ferreira LM. Transverse effects of surgically assisted rapid maxillary expansion: A comparative study using Haas and Hyrax. J Craniofac Surg. 2008 May;19(3):718–25.
10. Landes CA, Laudemann K, Petruchin O, Mack MG, Kopp S, Ludwig B, et al. Comparison of Bipartite Versus Tripartite Osteotomy for Maxillary Transversal Expansion Using 3-Dimensional Preoperative and Postexpansion Computed Tomography Data. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Oct;67(10):2287–301.
11. Gogna N, Johal AS, Sharma P k. The stability of surgically assisted rapid maxillary expansion (SARPE): A systematic review. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2020 Sep 1;48(9):845–52.
12. Cistulli PA, Palmisano RG, Poole MD. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by rapid maxillary expansion. Sleep. 1998 Dec 15;21(8):831–5.
13. Oliveira L, Oliveira D, Abreu L, Silveira G, Silva V. Does maxillary expansion treatment improve obstructive sleep apnea in adults? A systematic review. PROSPERO Int Prospect Regist Syst Rev. 2021;
14. Jae-Sik J, Hyung-Ho K, Jin-Young C, Sang-Ho S, Seung-Hak B. Investigation of the effects of miniscrew-assisted rapid palatal expansion on airflow in the upper airway of an adult patient with obstructive sleep apnea syndrome using computational fluid-structure interaction analysis. Korean J Orthod. 2017;47(6):353–64.
15. Prado GPR, Furtado F, Aloise AC, Biló JPR, Masako Ferreira L,



- Pereira MD. Stability of surgically assisted rapid palatal expansion with and without retention analyzed by 3-dimensional imaging. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(5):610–6.
16. Schimming R, Feller KU, Herzmann K, Eckelt U. Surgical and orthodontic rapid palatal expansion in adults using Glassman's technique: Retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Feb 1;38(1):66–9.
17. Kunz F, Linz C, Baunach G, Böhm H, Meyer-Marcotty P. Expansionsmodus der chirurgisch unterstützten Gaumennahterweiterung: Transversaler Distraktor vs. Hyrax-Apparatur. *J Orofac Orthop.* 2016 Sep 1;77(5):357–65.
18. Rana M, Gellrich NC, Rana M, Piffkó J, Kater W. Evaluation of surgically assisted rapid maxillary expansion with piezosurgery versus oscillating saw and chisel osteotomy - a randomized prospective trial. *Trials.* 2013 Feb 17;14(1).
19. Starch-Jensen T, Blæhr TL. Transverse Expansion and Stability after Segmental Le Fort I Osteotomy versus Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2016 Dec 28;7(4):1–13.
20. Santana LG, Marques LS. Do adjunctive interventions in patients undergoing rapid maxillary expansion increase the treatment effectiveness? *Angle Orthod.* 2021 Jan 1;91(1):119–28.
21. Xi T, Laskowska M, van de Voort N, Ghaeminia H, Pawlak W, Bergé S, et al. The effects of surgically assisted rapid maxillary expansion (SARPE) on the dental show and chin projection. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017 Nov 1;45(11):1835–41.



22. Berger JL, Pangrazio-Kulbersh V, Thomas BW, Kaczynski R. Photographic analysis of facial changes associated with maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999 Nov 1;116(5):563–71.
23. Ramieri GA, Nasi A, Dell'Acqua A, Verzé L. Facial soft tissue changes after transverse palatal distraction in adult patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Sep 1;37(9):810–8.
24. Rodrigues Carvalho F, Rodrigues S, Soares S, Costa E, Ferreira Barbosa, Daniel Almeida de Araújo A, Marinho Bezerra T, et al. Does surgically assisted rapid maxillary expansion associated with pterygomaxillary disjunction result in changes in mandibular position? A PROSPERO-compliant systematic review of the literature. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2019 Jul 1;47(7):1046–53.
25. Vela Manzano M. Tratamiento de disyunción en adultos. Revisión sistemática. Vol. 1, Universidad de Sevilla. Universidad de Sevilla; 2016.
26. Holguín NY. Expansión Rápida del Maxilar Superior: consideraciones clínicas y aparatología utilizada. Universidad de Guayaquil; 2012.
27. Borrego Jiménez M. Corrección del problema transversal mediante el anclaje esquelético en adultos. Universidad de Sevilla; 2020.
28. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1–9.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Phys Ther.* 2009;89(9):873–80.



30. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508–11.
31. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003 Sep 1;73(9):712–6.
32. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6. The Cochrane Collaboration; 2006.
33. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:1–9.
34. Joanna Briggs Institute. Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses. 2017.
35. Health Evidence. Quality Assessment Tool-Review Articles. 2016.
36. Kayalar E, Schauseil M, Hellak A, Emekli U, Fıratlı S, Korbmacher-Steiner H. Nasal soft- and hard-tissue changes following tooth-borne and hybrid surgically assisted rapid maxillary expansion: A randomized clinical cone-beam computed tomography study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2019 Aug 1;47(8):1190–7.
37. Rômulo de Medeiros J, Ferraro Bezerra M, Gurgel Costa FW, Pinheiro Bezerra T, de Araújo Alencar CR, Studart Soares EC. Does pterygomaxillary disjunction in surgically assisted rapid maxillary expansion influence upper airway volume? A prospective study using Dolphin Imaging 3D. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep



- 1;46(9):1094–101.
38. Vinha PP, Thuler ER, de Mello-Filho FV. Effects of surgically assisted rapid maxillary expansion on the modification of the pharynx and hard palate and on obstructive sleep apnea, and their correlations. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2020 Apr 1;48(4):339–48.
39. Ferraro-Bezerra M, Tavares RN, de Medeiros JR, Nogueira AS, Avelar RL, Studart Soares EC. Effects of Pterygomaxillary Separation on Skeletal and Dental Changes After Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion: A Single-Center, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Apr 1;76(4):844–53.
40. Findik Y, Baykul T, Yazıcı T. Nasal soft tissue changes after two different approaches for surgically assisted rapid maxillary expansion. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jul 1;48(7):957–61.
41. Barone TR, Cahali MB, Vasconcelos C, Barone JR. A comparison of tooth-borne and bone-anchored expansion devices in SARPE. *Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jun 1;24(2):181–7.
42. Kayalar E, Schauseil M, Kuvat SV, Emekli U, Firatli S. Comparison of tooth-borne and hybrid devices in surgically assisted rapid maxillary expansion: A randomized clinical cone-beam computed tomography study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016 Mar 1;44(3):285–93.
43. Zandi M, Miresmaeili A, Heidari A, Lamei A. The necessity of pterygomaxillary disjunction in surgically assisted rapid maxillary expansion: A short-term, double-blind, historical controlled clinical trial. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44(9):1181–6.
44. de Oliveira CB, Ayub P, Ledra IM, Murata WH, Suzuki SS, Ravelli DB, et al. Microimplant



- assisted rapid palatal expansion vs surgically assisted rapid palatal expansion for maxillary transverse discrepancy treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2021;159(6):733–42.
45. Liu K, Wei H, Dai J, Wang X. Does Nasal Cavity Enlargement Associated With Respiratory Function Improvement After Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion? *J Craniofac Surg.* 2020 May 1;31(3):829–31.
46. Muñoz-Pereira ME, Haas-Junior OL, Da Silva Meirelles L, Machado-Fernández A, Guijarro-Martínez R, Hernández-Alfaro F, et al. Stability and surgical complications of tooth-borne and bone-borne appliances in surgical assisted rapid maxillary expansion: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Feb 1;59(2):229–e47.
47. Carvalho PHA, Moura LB, Trento GS, Holzinger D, Gabrielli MAC, Gabrielli MFR, et al. Surgically assisted rapid maxillary expansion: a systematic review of complications. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Mar 1;49(3):325–32.
48. Buck L, Dalci O, Darendeliler A, Papadopoulou A. Effect of Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion on Upper Airway Volume: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 May 1;74(5):1025–43.
49. Barbosa ÍO, Vieira BD, Sales JM, Santos MO dos, Xavier WF, Vilar EGS, et al. Bone-borne distractor versus tooth-borne distractor for maxillary expansion: a Systematic Review. *Res Soc Dev.* 2020 Nov 2;9(11):e259119055.



**ESTATUS EPILEPTICO, REVISION DE UN COMPLEJO PROBLEMA
NEUROLOGICO Y SU ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO**

Luis Dulcey¹ <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>, Héctor Moreno¹
<https://orcid.org/0000-0001-5587-503X>, Juan Theran² <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>, John Castillo², Raimondo Caltagirone¹ <https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>, Edgar Blanco³, Rafael Parales³ <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>,
Maria Ciliberti³

1. Universidad de los Andes Mérida Venezuela.
2. Universidad de Santander, Colombia.
3. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

CORRESPONDENCIA: Edificio del Rectorado de la ULA, Av. 3 Independencia entre calles 23 y 24, Av. 3 Independencia, Mérida 5101, Mérida, Venezuela

EMAIL: luismedintcol@gmail.com

RESUMEN

El estado epiléptico (EE) es una emergencia neurológica frecuente asociada con una alta morbimortalidad. De acuerdo con la nueva definición de ILAE 2017, EE resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación o el inicio de las convulsiones, lo que lleva a convulsiones anormalmente prolongadas. La definición tiene diferentes puntos de tiempo para EE convulsivo, focal y de ausencia. Hay cambios en los receptores sinápticos que conducen a un estado más proconvulsivo y mayor riesgo de lesión cerebral y secuelas de

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



larga duración. El manejo del EE debe incluir tres pilares: detener las convulsiones, estabilizar a los pacientes para evitar lesiones secundarias y tratar las causas subyacentes. El EE convulsivo se define a los 5 minutos y es una urgencia mayor. Las benzodiazepinas son el tratamiento inicial, y deben administrarse rápidamente ya una dosis adecuada. Fenitoína/fosfenitoína, levetiracetam y ácido valproico son opciones de evidencia para el tratamiento de segunda línea. Si el EE persiste, los fármacos anestésicos son probablemente la mejor opción de tratamiento de tercera línea, a pesar de la falta de evidencia. El midazolam suele ser la mejor opción inicial y se deben considerar los barbitúricos para los casos refractarios. El estado epiléptico no convulsivo tiene un enfoque inicial similar, con benzodiazepinas y agentes intravenosos (IV) de segunda línea, pero después de eso, la agresividad debe equilibrarse considerando el riesgo de lesión debido a convulsiones y complicaciones médicas causadas por un tratamiento agresivo. Por lo general, el mejor enfoque es el uso de fármacos antiepilépticos intravenosos secuenciales (la vía oral o por sonda son opciones si las opciones intravenosas no están disponibles). La monitorización EEG es crucial para el diagnóstico del SE no convulsivo, tras el control inicial del EE convulsivo y el control del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Estado epiléptico, Diagnóstico, Monitoreo, Electroencefalografía, Terapéutica

**STATUS EPILEPTICUS, REVIEW OF A COMPLEX NEUROLOGICAL
PROBLEM AND ITS MULTIDISCIPLINARY APPROACH.**

ABSTRACT

Status epilepticus (SE) is a frequent neurological emergency associated with high morbidity and mortality. According to the new ILAE 2015 definition, SE results either from the failure

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



of the mechanisms responsible for seizure termination or initiation, leading to abnormally prolonged seizures. The definition has different time points for convulsive, focal and absence SE. Time is brain. There are changes in synaptic receptors leading to a more proconvulsant state and increased risk of brain lesion and sequelae with long duration. Management of SE must include three pillars: stop seizures, stabilize patients to avoid secondary lesions and treat underlying causes. Convulsive SE is defined after 5 minutes and is a major emergency. Benzodiazepines are the initial treatment, and should be given fast and an adequate dose. Phenytoin/fosphenytoin, levetiracetam and valproic acid are evidence choices for second line treatment. If SE persists, anesthetic drugs are probably the best option for third line treatment, despite lack of evidence. Midazolam is usually the best initial choice and barbiturates should be considered for refractory cases. Nonconvulsive status epilepticus has a similar initial approach, with benzodiazepines and second line intravenous (IV) agents, but after that, aggressiveness should be balanced considering risk of lesion due to seizures and medical complications caused by aggressive treatment. Usually, the best approach is the use of sequential IV antiepileptic drugs (oral/tube are options if IV options are not available). EEG monitoring is crucial for diagnosis of nonconvulsive SE, after initial control of convulsive SE and treatment control. Institutional protocols are advised to improve care.

KEYWORD: Status Epilepticus, Diagnosis, Monitoring, Electroencephalography, Therapeutics

INTRODUCCIÓN

Y

llegando al 40% en los casos refractarios (1, 2).

CLASIFICACIÓN

El estado epiléptico (EE) es una de las urgencias neurológicas más frecuentes y se asocia a una elevada morbimortalidad,

En 2015, el grupo de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia proporcionó una nueva definición,

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



proponiendo que EE es una condición que resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo) (T1). Esta condición puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto de tiempo (T2), incluyendo muerte neuronal, lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones (3).

Como se ve en la definición, hay dos dimensiones operativas. El primero (T1) es cuánto tiempo tiene que persistir una convulsión para que se considere como "actividad convulsiva continua" y, por lo tanto, con pocas posibilidades de terminación espontánea. El segundo punto de tiempo (T2) es cuando una actividad convulsiva en curso pondrá a la persona en riesgo de sufrir consecuencias a largo plazo 3. Esta es una definición conceptual

importante, porque hay diferentes formas de EE, con diferentes riesgos y estrategias de tratamiento, que se discutirán en esta revisión.

La fisiopatología implicada en el EE sugiere que existe la necesidad de un diagnóstico y tratamiento urgentes. La actividad convulsiva continua tiene muchas consecuencias. Hay tráfico de receptores, y los receptores GABAérgicos sufren endocitosis y tienen un número reducido en la superficie sináptica, lo que conduce a una menor respuesta al tratamiento (4). Además, los receptores de glutamato se regulan al alza en la sinapsis, lo que conduce a un estado más proconvulsivo. Se observa plasticidad sináptica alterada en la expresión génica, falla homeostática y aumento del riesgo de secuelas y muerte (5).

EE se puede clasificar en base a la semiología (tabla 1), etiología, correlatos electroencefalográficos (EEG) y edad.

Tabla 1. Clasificación del estado epiléptico según la semiología.

Con síntomas motores prominentes
1. EE convulsivo (EEC, sinónimo: EE tónico-clónico); EE mioclónico (sacudidas mioclónicas epilépticas prominentes); motor focal; estado tónico; EE hiperquinético.
Sin síntomas motores prominentes (es decir, EE, EENC no convulsivo)
2. EENC con coma (el llamado EE "sutil"); EENC sin coma; 2.2.1 Generalizado (estado de ausencia); 2.2.2 Focal (sin alteración de la conciencia - aura continua, con síntomas autonómicos, sensoriales, visuales, olfativos, gustativos, emocionales/psíquicos/experienciales o auditivos -, estado afásico o con alteración de la conciencia); 2.2.3 Se desconoce si es focal o generalizada.

Debido a las diferencias en la presentación y el pronóstico, los enfoques de tratamiento difieren entre los diferentes tipos de EE. Los tipos más frecuentes de EE se discutirán en las siguientes secciones.

EE CONVULSIVO

El tiempo es cerebro. El EE convulsivo (CSE) es una emergencia porque la mayoría de las crisis tónico-clónicas duran menos de dos minutos (5), por lo que después de cinco minutos se debe iniciar el tratamiento porque las posibilidades de

cese espontáneo son bajas. Además, si la EEC dura más de 30 minutos, hay pruebas convincentes de secuelas a largo plazo y aumento de la mortalidad (3).

Por lo tanto, el tratamiento debe ser rápido, adecuado y basado en la evidencia, buscando el cese clínico y electroencefalográfico de la manera más rápida y segura posible. El manejo de la EEC debe incluir tres aspectos: detener las convulsiones, estabilizar a los pacientes

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



para evitar lesiones secundarias y tratar las causas subyacentes.

Pilares del tratamiento del estado epiléptico.

El tratamiento que se inicia temprano tiene muchas más probabilidades de ser efectivo (6) y mejorar los resultados (7). El primer medicamento a administrar debe ser una benzodiazepina (8), que debe iniciarse en la atención prehospitalaria si es posible. Si no hay un acceso venoso inmediato, la primera opción es el midazolam intramuscular. Cuando el acceso venoso está en su lugar, el diazepam intravenoso (dado que no hay disponibilidad de lorazepam intravenoso en muchos países) podría usarse como la primera opción y la dosis puede repetirse.

Los síntomas respiratorios y cardíacos son los eventos adversos más comunes asociados con la administración de anticonvulsivantes IV en adultos con EE,

sin embargo, la tasa de depresión respiratoria en pacientes con EE tratados con benzodiazepinas es menor que en pacientes con estado epiléptico en curso, lo que indica las consecuencias de un estado epiléptico no tratado (8).

Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con EEC se resolverán con benzodiazepinas (6, 7, 9). La infradosificación de benzodiazepinas es muy frecuente y se asocia a falta de control y aumento del riesgo o refractariedad.

Cuando la convulsión continúa, se define EE establecido. El tratamiento debe hacer EE con un fármaco intravenoso. Existen las siguientes opciones: fenitoína/fosfenitoína, valproato, levetiracetam, lacosamida y fenobarbital.

ESSET, un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, evaluó el levetiracetam, el



ácido valproico y la fosfenitoína como opciones de tratamiento para el EE establecido. No difirieron significativamente en cuanto a eficacia y seguridad (10).

La fosfenitoína es un profármaco que debe convertirse en fenitoína para que sea activo. Al final, se espera que el tiempo de conversión y penetración en el cerebro sea el mismo. No hay pruebas claras de que sea más eficaz que la fenitoína.

El fenobarbital es una alternativa eficaz, pero con un peor perfil de efectos adversos. Puede preferirse en situaciones específicas, como la abstinencia de alcohol o la propia droga (pacientes que suspendieron su uso de forma abrupta).

Lacosamida es una opción emergente. Ningún estudio controlado aleatorizado en el contexto de EEC respalda el uso de segunda línea, pero una serie de casos sugieren su eficacia.

Según ESSET 10, casi la mitad de los pacientes (45-47%) resolverán el SE con un tratamiento de segunda línea. Después del fracaso del tratamiento, no hay demora para escalar. Si no es posible iniciar un fármaco anestésico, iniciar otro tratamiento de segunda línea podría ser una opción, con el uso de una opción IV disponible como levetiracetam, ácido valproico, fosfenitoína.

Los estudios apuntan que del 31 al 55% de los pacientes con EE establecido no serán controlados (11, 12). Esta etapa se llama estado epiléptico refractario (EER). Los fármacos anestésicos intravenosos (tiopental/pentobarbital, midazolam o propofol) han sido, y siguen siendo, las opciones más utilizadas, a pesar de que no existe ningún estudio que proporcione evidencia Clase I para la mejor opción. La selección de los anestésicos se basa en las ventajas y el perfil de efectos secundarios de cada uno, considerando las comorbilidades de cada paciente y las posibles complicaciones de las terapias.



Actualmente, el midazolam es el fármaco más utilizado para la EER debido al inicio de acción más rápido, el perfil de seguridad y la corta duración del efecto (13).

Un análisis intermedio publicado en 2015 informó 488 casos de 44 países diferentes con EER (14). El anestésico más utilizado fue el midazolam (59%), seguido del propofol (32%) y los barbitúricos (8%). SE se terminó en el 74% de los casos, pero en la mayoría de los pacientes se tuvo que administrar más de un anestésico para lograr este objetivo.

El propofol se usa como terapia de primera línea en casos complejos donde las propiedades farmacocinéticas son importantes y otras drogas causan hipotensión problemática. El propofol puede causar un síndrome potencialmente mortal cuando se administra en dosis altas, conocido como síndrome de infusión de propofol (SIDP). SIDP se caracteriza por insuficiencia cardíaca y renal, acidosis

metabólica, rabdomiolisis e hígado agrandado o graso. Los factores de riesgo incluyen agotamiento de carbohidratos, enfermedad grave, disfunción mitocondrial y administración conjunta de catecolaminas o esteroides. Para disminuir las posibilidades de desarrollar PRIS, se sugiere limitar la duración de la administración a menos de 48 horas y la dosis no debe ser superior a 4 mg/kg/hora (15).

Se prefiere tiopental/pentobarbital para casos graves. El aumento de la mortalidad, la ventilación mecánica prolongada, el aumento del riesgo de infección son más comunes en el coma barbitúrico (16).

Artículos recientes sugieren que la ketamina, un inhibidor de NMDAR, debería considerarse en fases más tempranas. Este fármaco ha surgido recientemente como una alternativa a los agentes anestésicos intravenosos tradicionales. Sin embargo, el conocimiento sobre la ketamina y su utilidad potencial es limitado, ya que a



menudo se agrega a otras infusiones continuas. Un metanálisis de 110 pacientes adultos reveló que la ketamina podría haber ayudado a controlar el estado epiléptico refractario en aproximadamente el 57 % de los pacientes (17).

El coma anestésico debe realizarse durante 24 horas, en casos específicos 48 horas, después del control de SE. El EEG es necesario para confirmar el control y evaluar la profundidad de la anestesia. Algunos expertos sugieren una reducción del 25% de la dosis cada 6 horas, y se sugiere control EEG para evaluar si recurre el EE electrográfico (18). Antes de la reducción anestésica, se deben administrar dos medicamentos anticonvulsivos, si es posible intravenosos, en niveles adecuados (19).

Si el EE continúa o se repite, se sugiere reiniciar un nuevo ciclo. Los nuevos ciclos deben considerar cambio a otro anestésico, asociaciones como midazolam y ketamina, midazolam y propofol. En estos casos difíciles se sugiere el uso de

tiopental/pentobarbital. Si el estado continúa recurriendo, la duración de los ciclos individuales se puede aumentar, pero no hay buena evidencia disponible para respaldar eso.

Antes de nuevos retiros, considere la asociación de tres medicamentos anticonvulsivos. Nuevamente, deberían ser preferibles por vía intravenosa, pero las opciones de administración por sonda nasogástrica (fenobarbital, lacosamida, levetiracetam, topiramato, ácido valproico, perampanel, pregabalina, vigabatrina y brivaracetam) son aceptables, especialmente en lugares con acceso limitado.

La anestesia prolongada conlleva riesgos iatrogénicos crecientes, y es obligatorio contar con una unidad de cuidados intensivos (UCI) especializada y monitorear las complicaciones. Es posible que en casos muy refractarios, con EE prolongado (semanas o meses), los riesgos asociados al uso anestésico superen el



riesgo de lesión cerebral por el patrón, debiéndose hacer un balance entre estos puntos para la continuación del tratamiento y la agresividad (18).

Se debe acceder al control del EE con EEG continuo, para excluir EE no convulsivo, crisis no convulsivas y patrones periódicos en el continuo interictal-ictal que ameriten tratamiento (6, 20).

Cronología del tratamiento del estado epiléptico.

No suele recomendarse la retirada de la atención en el EE, ya que incluso después de semanas de EE superrefractario, algunos pacientes pueden recuperarse con un buen estado funcional, especialmente cuando no hay lesiones claras o extensas en la neuroimagen (19).

En casos de EE superrefractario se podrían considerar otras opciones: dieta cetogénica (21, 22), cirugía (23, 24), neuromodulación (VNS (25 – 27), DBS

(28, 29), etc.), estimulación magnética transcraneal (30, 31).

La piridoxina intravenosa es un tratamiento eficaz en los raros pacientes con un error congénito del metabolismo de la piridoxina y la intoxicación por isoniazida. Su eficacia no ha sido probada fuera de estas situaciones, pero algunos autores sugieren un ensayo en EE superrefractarios (18).

La infusión de sulfato de magnesio se recomienda para la eclampsia (32) y enfermedades mitocondriales como POLG1. Se ha sugerido su uso en estados epilépticos superrefractarios, aunque no hay evidencia clara. El cannabidiol se describe anecdóticamente en informes de casos (33).

La hipotermia terapéutica para el tratamiento del EE refractario y superrefractario se evaluó en el ensayo HYBERNATUS (34), que no mostró beneficios. En este momento, no se recomienda la hipotermia en este entorno.



La investigación es obligatoria, especialmente en EE de novo. La etiología también tuvo un impacto considerable en el resultado. El resultado se relacionó con la edad avanzada, la etiología, el estado

epiléptico de nueva aparición y el EENC (35). Se han sugerido algunas herramientas para ayudar a los médicos (36) (Tabla 2).

Tabla 2. Investigaciones en estado epiléptico.

Investigación	Descripciones
Investigaciones básicas: en todos los pacientes	Tomografía computarizada de cerebro Pruebas de laboratorio: glucosa en sangre, pruebas de función renal y hepática, calcio, magnesio, niveles de drogas Electrocardiograma Electroencefalograma
Otras investigaciones a considerar, basadas en la historia clínica y el examen	Resonancia magnética (del cerebro) ± contraste Examen de toxicología Examen de infecciones, incluidas infecciones poco comunes: tífus de los matorrales, neumonía por micoplasma, VIH, sífilis, etc. Líquido cefalorraquídeo para infecciones o encefalitis Anticuerpos para encefalitis autoinmune (sangre y líquido cefalorraquídeo) 37 Gases en sangre <u>Función</u> tiroidea /anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa Cribado metabólico Cribado de vasculitis (ANA, dsDNA, Complemento, ANCA, etc) Investigación genética

Adaptado de: **Fung EL et al. 2017 (38).**

ANA: anticuerpos antinucleares; dsDNA: ADN de doble cadena; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



NORSE (New-Onset Refractory Status Epilepticus) no es un diagnóstico específico, es una presentación clínica en pacientes sin epilepsia activa o trastorno neurológico previo relevante, sin una causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa clara para EE refractario. FIRES es una subcategoría de NORSE, aplicable a todas las edades, que requiere fiebre/infección febril previa entre 2 semanas y 24 horas antes del inicio del estado epiléptico refractario, con o sin fiebre al inicio (39).

Cuando se conoce la etiología, la encefalitis autoinmune es la causa más frecuente de NORSE/FIRES. Los estudios sugieren un mejor resultado con inmunoterapias, especialmente cuando la terapia se inicia temprano. Los expertos sugieren iniciar el tratamiento a las 48-72h, con razonable exclusión de causas infecciosas (40). Los tratamientos de primera línea son los esteroides, las inmunoglobulinas intravenosas y el recambio plasmático.

Recibido: 13/2/2022
Aceptado: 4/4/2023

El principal diferencial a tener en cuenta al evaluar pacientes con sospecha de estado epiléptico (convulsivo) son las crisis disociativas, también conocidas como crisis no epilépticas funcionales o psicógenas (CPNE). En el estudio ESSET, el 10% de los pacientes aleatorizados tenían un diagnóstico final de CPNE (10). Las CPNE prolongadas son comunicadas por el 78% de los pacientes con CPNE y dan lugar a ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el 18-27% (41, 42). Paola et al. (43) tiene un artículo interesante sobre semiología para la diferenciación de EE y CPNE al lado de la cama.

Se necesitan protocolos institucionales para orientar el diagnóstico y tratamiento, con opciones de medicamentos, diagramas de flujo y capacitación del personal para esta situación de emergencia (44).

EE NO CONVULSIVO

El estado epiléptico no convulsivo (EENC) es, por definición, simplemente EE sin síntomas motores prominentes (3).



Los signos y síntomas de EENC son amplios y a menudo sutiles, incluidos, entre otros, falta de atención, desorientación, confusión, abulia, movimientos oculares anormales (p. ej., desviación de la mirada o nistagmo), movimientos faciales o distales de las extremidades repetitivos sutiles y, en más casos severos, estupor y coma (45 – 47) . El EEG muestra diferentes hallazgos: hallazgos focales o generalizados, crisis múltiples (incluyendo crisis cíclicas) o un patrón continuo (20, 48).

El EE no convulsivo puede ocurrir en hasta el 10% de los pacientes en coma de la unidad de cuidados intensivos (UCI) médicos y quirúrgicos que se someten a un monitoreo EEG continuo. Después de una lesión cerebral aguda, la prevalencia de EENC puede ser aún mayor (49, 50).

Características clínicas del estado epiléptico no convulsivo (51).

Estado mental alterado (82%): Confusión (49%), Coma (22%), Letargo (21%) Pérdida de memoria (8%); alteración del habla (15%); mioclonía (13%); Comportamiento inusual (11%); Ansiedad, agitación y delirio (8%); Signos extrapiramidales (7%); Alucinaciones (6%).

El EENC es el tipo más frecuente de EE y puede caracterizarse por patrones electrográficos que duran ≥ 10 minutos o están presentes durante $\geq 20\%$ de los 60 minutos de registro. El EEG es una herramienta esencial para el diagnóstico de EENC (52) porque los signos clínicos (si es que están presentes) a menudo son sutiles, poco claros o inespecíficos. El Consenso de Salzburgo Modificado es el criterio diagnóstico más completo, ya que agrega los hallazgos electroencefalográficos, particularmente la frecuencia y tipos de patrones periódicos, con los hallazgos clínicos, de neuroimagen y de trastorno tóxico-metabólico, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 90% (53).



Los criterios (54, 55) establecen que las descargas epileptiformes (DE) o la actividad delta rítmica (ADR) deben estar presentes para diagnosticar EENC durante al menos 10 s. Dependiendo de las frecuencias mostradas en los DE o ADR, se presentan dos formas de proceder con el diagnóstico:

- Frecuencia de las DE $> 2,5$ Hz: el paciente es diagnosticado inmediatamente de EENC.
- Frecuencia de DE $\leq 2,5$ Hz o $> 0,5$ Hz en ADR: se necesita al menos un criterio secundario.
- Evolución espaciotemporal;
- Sutiles fenómenos clínicos ictales;
- Ensayo de fármacos anticonvulsivos (FAC), preferentemente intravenosos, con respuesta clínica y electrográfica).

Se diagnostica un posible EENC si la frecuencia de las DE es $\leq 2,5$ Hz o $> 0,5$ Hz en ADR con el siguiente criterio:

- Fluctuación sin criterios de evolución;
- Prueba FAC solo con respuesta EEG.

El EENC se produce en torno al 14% de los pacientes tras el tratamiento de un EEC, con o sin manifestaciones clínicas (20), y hasta el 48% presenta algún tipo de anomalía epileptiforme, habitualmente periódica. La monitorización EEG y el tratamiento de estos patrones tiene gran relevancia clínica.

El pronóstico se asocia principalmente con la etiología. Las comorbilidades, la edad y la duración también afectan a su gravedad, potencial de daño cerebral y pronóstico (56 – 58).

Sin embargo, existe una variedad de patrones rítmicos y periódicos con un alto grado de incertidumbre en cuanto a su naturaleza ictal. Estos presentan un dilema diagnóstico y terapéutico para los electroencefalógrafos, intensivistas y neurólogos generales que atienden a estos pacientes. El término “continuo interictal



ictal” (CII) fue introducido por primera vez por Pohlmann-Eden et al. en 1996 (59), quien describió descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (anteriormente llamadas DELP, ahora denominadas DPL según la nueva nomenclatura (60) como “una firma electrográfica de un estado fisiopatológico dinámico en el que los procesos neurobiológicos inestables crean un continuo interictal ictal, con la naturaleza de la lesión neuronal subyacente, la propensión preexistente del paciente a tener convulsiones y la coexistencia de trastornos metabólicos agudos que contribuyen a si las convulsiones ocurren o no” (59).

El uso del término ahora se ha ampliado para incluir otros patrones rítmicos y periódicos que no son definitivamente ictales, pero que aún podrían serlo, y que pueden contribuir a la lesión neuronal en ciertos entornos clínicos. No existe un acuerdo de consenso sobre la definición de patrones IIC, pero estos generalmente incluyen:

- Patrón periódico o rítmico con frecuencia ≥ 1 Hz pero $\leq 2,5$ Hz con duración ≥ 10 segundos;
- Patrón periódico o rítmico con frecuencia $\geq 0,5$ Hz pero < 1 Hz con duración ≥ 10 segundos, asociado al modificador plus o fluctuación;
- Actividad rítmica delta lateralizada a >1 Hz pero $\leq 2,5$ Hz con duración ≥ 10 segundos asociada con modificador positivo o fluctuación.

Patrones que no pueden calificar como un ataque electrográfico o EE.

Crisis clínicas y/o electroencefalográficas, patrones periódicos, con una frecuencia superior a 2,5 Hz o, incluso a una frecuencia inferior, que tienen asociado un modificador plus, evolución o fluctuación, que forman parte del Continuum Ictal-Interictal y que en ocasiones configuran EENC, se asocian con hipermetabolismo en TEP-FDG (60), aumento de la presión intracraneal, temperatura cerebral y



presión parcial de perfusión de oxígeno cerebral, configurando una “crisis metabólica” con una relación de perfusión lactato/piruvato elevada, consumo de glucosa cerebral reducido, metabolismo oxidativo y deterioro de la oxidación y mecanismos de reducción 61 . El potencial de lesión causado por CII y EENC aún no se ha definido claramente, pero la evidencia indica que estos cambios pueden empeorar o causar lesiones funcionales y/o estructurales, especialmente en áreas de penumbra, acentuando los déficits y retrasando la recuperación funcional y de la conciencia. Con base en el conocimiento actual, se recomienda el tratamiento de estos patrones observados en el CII y EENC para reducir el riesgo de lesiones estructurales y mejorar la recuperación funcional (62 – 64).

El objetivo del tratamiento del EENC es controlar las descargas y los patrones en el CII, limitando las lesiones secundarias y la disfunción. Sin embargo, esto debe hacerse de forma gradual y con menor

intensidad/agresividad que en el tratamiento del EEC (65).

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO NO CONVULSIVO.

Los hallazgos clínicos (como el nivel y el contenido de la conciencia, los fenómenos ictales sutiles), el patrón electrográfico y su evolución durante el EEG continuo, la neuroimagen estructural, la neuroimagen funcional (SPECT, TEP) y, si están disponibles, otros parámetros de neuromonitorización deben utilizarse para definir la intensidad del tratamiento. , con el objetivo de controlar los cambios electrográficos, equilibrando con las complicaciones médicas provocadas por el tratamiento agresivo.

El tratamiento inicial con benzodiazepinas más un tratamiento IV de segunda línea son similares al EEC, pero si persisten las convulsiones o los patrones CII, se debe usar otro anticonvulsivo, preferiblemente IV. En algunos casos, el uso por sonda/oral es aceptable. Se deben utilizar dosis de



carga para obtener rápidamente niveles terapéuticos, así como dosis de mantenimiento según la vida media de cada FAC. Recomendamos el uso secuencial de ASD, con atención a asociaciones con diferentes mecanismos de acción y evitando la asociación de más de 3 FAC. Se recomienda suspender los medicamentos que no hayan tenido un impacto significativo en el control de las convulsiones/patrones, para evitar interacciones con FAC y otras drogas en uso. Los resultados de este abordaje deben evaluarse preferentemente con EEG continuo, con el objetivo de controlar los cambios electrográficos.

En casos severos, prolongados y refractarios, especialmente cuando hay evidencia de lesión en curso (alteración estructural o funcional en neuroimagen, crisis metabólica evidenciada por neuromonitorización), se debe considerar seriamente un tratamiento más agresivo con coma anestésico.

En EENC, el coma anestésico, cuando esté indicado, debe realizarse por un tiempo limitado, con atención a complicaciones como hipotensión, translocación bacteriana, sepsis, depresión cardíaca. Los comas intensos y prolongados pueden causar más complicaciones, lesiones y mortalidad que el propio EENC. Las estrategias para limitar la epileptogénesis, como la reducción de la "carga de convulsiones", pueden ser más apropiadas.

Los pacientes con EENC superrefractario y de larga duración deben continuar el tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades graves y capaces de soportar el tratamiento, especialmente cuando no se observa una nueva lesión/progresión en las neuroimágenes.

MONITOREO DE EEG

El EEG continuo es fundamental para el diagnóstico (19), clasificación y seguimiento del tratamiento (respuesta terapéutica, cuantificación de crisis, ajuste de dosis) del EE, permitiendo además

correlacionar cambios de conciencia, movimientos oculares y pupilares como el nistagmo y otros movimientos atípicos.

Las indicaciones para EEG se describen en la Tabla 3. Los principios rectores de estas indicaciones son multifactoriales.

Tabla 3. Indicaciones de EEG en EE.

Convulsión clínica reciente o SE sin regreso a la línea de base > 10 min	Estado continuo sin convulsiones a pesar del cese de la actividad motora 18-50 %
Coma, incluso después de un paro cardíaco	Convulsiones no convulsivas frecuentes, 20-60 %
Actividad epileptiforme o descargas periódicas en el EEG inicial de 30 min	Riesgo de convulsiones no convulsivas, 40-60 %
Hemorragia intracraneal incluyendo TBI, SAH, ICH	Convulsiones no convulsivas frecuentes, 20-35 %
Sospecha de crisis no convulsivas en pacientes con alteración del estado mental	Convulsiones no convulsivas frecuentes, 10-30 %

Adaptado de Brophy et al.2012 (19).

EEG: electroencefalograma; HIC: hipertensión intracraneal; HSA: hemorragia subaracnoidea; TCE: lesión cerebral traumática.

En pacientes tratados con FAC de infusión continua y anestésicos, en los que la mayoría o todas las manifestaciones clínicas se resuelven, en el EEG es la única forma de evaluar si el tratamiento fue exitoso. El uso de monitoreo por video

junto con EEG en la UCI puede ayudar a la interpretación del EEG y ayudar a evaluar la presencia de comportamientos clínicos que acompañan al EEG ictal, a pesar de que ningún estudio prospectivo ha



evaluado formalmente la eficacia de agregar video al EEG en el entorno (19).

El EEG continuo debe iniciarse preferiblemente dentro de una hora de la sospecha de EE. En general, al 88 % de los pacientes se les detectó la primera convulsión dentro de las 24 horas posteriores al EEG. Sin embargo, esto dependía del estado neurológico del paciente. La primera convulsión se detectó en las primeras 24 horas de registro en el 95 % de los pacientes no comatosos, pero solo en el 80 % de los pacientes comatosos. Se necesita una mayor duración de la monitorización EEG en pacientes comatosos (66), al menos 48 h (66-70). El EEG debe mantenerse durante las pruebas de destete del FAC y al menos 24 h después del cese de las convulsiones electrográficas (66, 70).

En EER, un seguimiento EEG de EE súper refractario es crucial ya que la gran mayoría de las crisis no son convulsivas. Los criterios de valoración del EEG son controvertidos y las opciones incluyen

supresión de ráfagas, supresión de fondo completa o supresión de convulsiones (71 – 73). El control de convulsiones y la supresión de estallidos son las opciones para la mayoría de los autores. Además, entre el 35 % y el 41 % de estos pacientes en estado crítico tienen patrones periódicos y rítmicos (PPR) cuando se controlan de acuerdo al registro EEG (74, 75), y algunos de ellos se encuentran en CII y requieren tratamiento adicional (76).

A pesar del aumento del uso del EEG en los últimos años (60, 77), un estudio reciente mostró que solo el 0,3% de la población críticamente enferma recibió monitorización EEG, a pesar de la evidencia de que los pacientes tenían un menor riesgo de mortalidad hospitalaria con su uso.

La Terminología Estandarizada de EEG en Cuidados Intensivos de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (ACNS 2021) (60) permite la caracterización de elementos gráficos, patrones electroencefalográficos



periódicos y sus frecuencias y modificadores, siendo útil en la estandarización de informes electroencefalográficos y en los criterios diagnósticos de EENC. Recomendamos utilizar la terminología estandarizada de ACNS para analizar las grabaciones de EEG.

Las características del EEG observadas en la primera hora de registro, sumadas a algunos datos clínicos, permiten estimar el riesgo de ocurrencia de ataques epilépticos. El score de riesgo de Convulsiones en Pacientes Hospitalizados (2HELPS2B) permite orientar el riesgo de convulsiones de los pacientes en monitorización EEG y el tiempo de registro necesario para un diagnóstico adecuado (78).

El sistema 2HELPS2B combina 5 características de EEG fácilmente observables con un solo factor del historial del paciente (cualquier historial conocido

de convulsiones, remotas o agudas) para asignar una puntuación entre 0 y 7:

- Historial de convulsiones: 1 punto
- Frecuencia >2 Hz de patrón periódico y rítmico: 1 punto
- Descargas epileptiformes esporádicas: 1 punto
- Presencia de LPD (PD lateralizada), BIPD (PD independiente bilateral) o LRDA (actividad delta rítmica lateralizada): 1 punto
- Presencia de características “plus” (+R, +F, +FR)
- Descargas rítmicas [ictales] breves: 2 puntos

El 2HELPS2B permite orientar el tiempo de registro necesario para un diagnóstico de las crisis epilépticas en pacientes de riesgo (Tabla 4) (79).

Tabla 4. Tiempo de monitorización con cEEG basado en el riesgo de convulsiones.

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



Riesgo	2HELPS2B (puntos)	Riesgo global	Riesgo de convulsiones después de un tiempo de registro adecuado (falso negativo)	Duración recomendada del registro
Bajo	0	3,1%	3,1%	1h
Intermediario	1	12,0%	4,0%	12h
Alto	≥ 2	26,6%	3,1%	≥ 24 h

Adaptado de Struck AF et al. 2020 81.

Legenda: cEEG - electroencefalograma continuo; pts - puntos; 2HELPS2B

Como punto relevante, en pacientes con riesgo intermedio y alto, el mantenimiento o aparición de hallazgos que aumentan el riesgo de crisis, especialmente dentro de la CII, debe conducir a cambios en el tratamiento y mayor tiempo de observación, que debe ser individualizado.

En pacientes en coma con patrones CII, un enfoque sensato sería identificar los patrones electroencefalográficos más asociados con las crisis epilépticas, propuesto por Ruiz, A et al. 2017 (75) y el Consenso de Salzburgo Modificado (80) y el enfoque que se describe a continuación:

Posiblemente patrones no ictales (descargas epileptiformes aisladas, DEA) → corrección de factores “facilitadores” de crisis.

Patrones rítmicos y periódicos → reducen la epileptogénesis con FAC; la dosis puede ajustarse o asociarse con otro FAC según la respuesta EEG continua y los cambios observados en otros exámenes y neuromonitorización.

Si los patrones del ítem 2 se acompañan de manifestaciones clínicas, frecuencia ≥ 2 Hz, presencia de modificadores, como actividad rápida superpuesta, lateralizada, fluctuación → tratar para “normalizar” o al



menos reducir la epileptogenicidad de los patrones, centrándose en mejorar el nivel de la conciencia y manifestaciones asociadas. En este escenario, se puede considerar el coma anestésico.

Se deben realizar pruebas terapéuticas con una benzodiazepina en pacientes con patrones dudosos para ayudar en el diagnóstico. La mejoría electrográfica es sólo una respuesta dudosa, siendo concluyente cuando existe una respuesta clínica asociada. En algunos casos, la respuesta clínica puede ser lenta, ocurriendo después de más de 24 horas, por lo tanto, una respuesta electrográfica clara debe establecer el estándar como EENC como sea posible. Sugerimos el uso preferencial de benzodiazepinas, con otras opciones de FAC no sedantes, como fenitoína IV, lacosamida IV u otras opciones por sonda/oral cuando otra opción IV no es posible (valproato, levetiracetam, topiramato, vigabatrina son buenas opciones). En los casos con riesgo de pérdida de conciencia que requieran

intubación y/o hipotensión, el uso de midazolam IV,

MENSAJES FINALES

El EE es una emergencia neurológica frecuente y amerita atención en su tratamiento, con protocolos institucionales que aborden la secuencia, dosis y anticonvulsivos disponibles. Se aconseja la formación del equipo implicado en la atención de estos pacientes. El manejo del EE debe incluir tres pilares: detener las convulsiones, estabilizar a los pacientes para evitar lesiones secundarias y tratar las causas subyacentes. Las benzodiazepinas son la primera línea de tratamiento y deben usarse rápido y en dosis adecuadas. El retraso en el tratamiento y la infradosificación son frecuentes y conducen a EE refractario.

En pacientes que persisten con convulsiones, se recomienda el tratamiento con un anticonvulsivo intravenoso de segunda línea, y las opciones son levetiracetam, ácido valproico, fosfenitoína/fenitoína. El



EENC refractario (fracaso de primera y segunda línea) tiene menos evidencia científica su oportunidad en el tratamiento, pero se recomiendan anestésicos. El midazolam es la mejor opción y los barbitúricos deben usarse en casos graves porque conllevan más riesgo.

El EE no convulsivo tiene un tratamiento inicial (primera y segunda línea) similar al EE convulsivo, pero después de eso, se recomienda el uso de fármacos antiepilépticos IV secuenciales (oral/sonda son opciones si no se dispone de opciones IV). La agresividad del tratamiento debe equilibrarse teniendo en cuenta el riesgo de lesión debido a convulsiones y complicaciones médicas. Los anestésicos deben reservarse para los casos más graves y utilizarse durante un tiempo limitado.

La monitorización EEG es crucial para el diagnóstico de EE no convulsivo porque las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Además, después del control

inicial de EE convulsivo, existe un riesgo significativo de convulsiones electrográficas en curso y/o patrones que justifican un tratamiento adicional. Durante el manejo del EE su tratamiento especialmente con anestésicos requiere de monitorización profunda con EEG de preferencia.

REFERENCIAS

1. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50(3):735–741.
doi: 10.1212/wnl.50.3.735. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029–1035.
doi: 10.1212/wnl.46.4.1029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



3. Trinká E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523. doi: 10.1111/epi.13121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: why, what, and how. *J Postgrad Med*. 2011;57(3):242–252. doi: 10.4103/0022-3859.81807. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*. 1994;44(8):1403–1407. doi: 10.1212/wnl.44.8.1403. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(12):792–798. doi: 10.1056/NEJM199809173391202. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631–637. doi: 10.1056/NEJMoa002141. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



9. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366(7):591–600. doi: 10.1056/NEJMoa1107494. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2103–2113. doi: 10.1056/NEJMoa1905795. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59(2):205–210. doi: 10.1001/archneur.59.2.205. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):534–539. doi: 10.1136/jnnp.2004.041947. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* 2008;38(6):377–390. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Ferlisi M, Hocker S, Grade M, Trinka E, Shorvon S, International Steering Committee of the StEp Audit Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:P318–P324. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion



- syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:260385–260385.
doi: 10.1155/2015/260385. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1698–1702.
doi: 10.1001/archneur.62.11.1698. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. NMDA antagonists for refractory seizures. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):502–513.
doi: 10.1007/s12028-013-9939-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012;135(8):2314–2328.
doi: 10.1093/brain/aws091. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3–23.
doi: 10.1007/s12028-012-9695-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1998;39(8):833–840.
doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) *Epilepsia.* 2010;51(10):2033–

Recibido: 13/2/2022

Aceptado: 4/4/2023



2037. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Nam SH, Lee BL, Lee CG, Yu HJ, Joo EY, Lee J, et al. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2011;52(11):e181–e184. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03289.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Alexopoulos A, Lachhwani DK, Gupta A, Kotagal P, Harrison AM, Bingaman W, et al. Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology*. 2005;64(3):567–570. doi: 10.1212/01.WNL.0000150580.40019.63. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. KEERk P, Tichý M, Belsan T, Zámečník J, Paulas L, Faladová L, et al. Life-saving epilepsy surgery for status epilepticus caused by cortical dysplasia. *Epileptic Disord*. 2002;4(3):203–208. [PubMed] [Google Scholar]
25. De Herdt V, Waterschoot L, Vonck K, Dermaut B, Verhelst H, Van Coster R, et al. Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):P286–P289. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Sierra-Marcos A, Maestro I, Rodríguez-Osorio X, Miró J, Donaire A, Aparicio J, et al. Successful outcome of episodes of status epilepticus after vagus nerve stimulation: a multicenter study. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1219–1223. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03707.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Yazdi JS, Schumaker JA. Treatment of refractory status epilepticus with vagus nerve stimulator in an elderly patient. *World Neurosurg*. 2016;95(620):e1–e7. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Valentín A, Nguyen HQ, Skupenova AM, Agirre-Arrizubieta Z, Jewell S, Mullatti N,



- et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation in refractory status epilepticus. *Brain Stimul.* 2012;5(4):P594–P598. doi: 10.1016/j.brs.2011.10.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Lee C-Y, Lim S-N, Wu T, Lee S-T. Successful treatment of refractory status epilepticus using anterior thalamic nuclei deep brain stimulation. *World Neurosurg.* 2017;99:14–18. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.097. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Liu A, Pang T, Herman S, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit. *Seizure.* 2013;22(10):P893–P896. doi: 10.1016/j.seizure.2013.06.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. VanHaerents S, Herman ST, Pang T, Pascual-Leone A, Shafi MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation; A cost-effective and beneficial treatment option for refractory focal seizures. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(9):1840–1842. doi: 10.1016/j.clinph.2014.12.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure.* 2015;32:P100–P108. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Rosemergy I, Adler J, Psirides A. Cannabidiol oil in the treatment of super refractory status epilepticus. A case report. *Seizure.* 2016;35:P56–P58. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2457–2467. doi: 10.1056/NEJMoa1608193. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



35. Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válóczy R, Márton S, Fekete K. The outcome of status epilepticus and long-term follow-up. *Front Neurol.* 2019;10:427–427. doi: 10.3389/fneur.2019.00427. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia.* 2014;55(12):2059–2068. doi: 10.1111/epi.12852. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54(6):46–49. doi: 10.1111/epi.12276. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Fung EL, Fung BB. Subcommittee on the Consensus Statement of the Hong Kong Epilepsy Society. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med J.* 2017;23(1):67–73. doi: 10.12809/hkmj166025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NOEER), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59(4):739–744. doi: 10.1111/epi.14016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NOEER) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018;59(4):745–752. doi: 10.1111/epi.14022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Reuber M, Pukrop R, Mitchell AJ, Bauer J, Elger CE. Clinical significance of recurrent psychogenic nonepileptic



- seizure status. *J Neurol*. 2003;250(11):1355–1362. doi: 10.1007/s00415-003-0224-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Seneviratne U, Low ZM, Low ZX, Hehir A, Paramaswaran S, Foong M, et al. Medical health care utilization cost of patients presenting with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2019;60(2):349–357. doi: 10.1111/epi.14625. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. De Paola L, Terra VC, Silvado CE, Teive HAG, Palmi A, Valente KD, et al. Improving first responders' psychogenic nonepileptic seizures diagnosis accuracy: development and validation of a 6-item bedside diagnostic tool. *Epilepsy Behav*. 2016;54:P40–P46. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Zaccara G, Citerio G, Del Gaudio A, Ferlisi M, Pugliese FR, Toni D. Clinical pathways of epileptic seizures and status epilepticus: results from a survey in Italy. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1571–1575. doi: 10.1007/s10072-020-04270-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Husain AM, Horn GJ, Jacobson MP. Non-convulsive status epilepticus: usefulness of clinical features in selecting patients for urgent EEG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):189–191. doi: 10.1136/jnnp.74.2.189. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Kaplan PW. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *Neurologist*. 2005;11(6):348–361. doi: 10.1097/01.nrl.0000162954.76053.d2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):P329–P339. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70074-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



48. Pinto LF, Gilmore EJ, Petroff OA, Sivaraju A, Rampal N, Hirsch LJ, et al. Cyclic seizures in critically ill patients: clinical correlates, DC recordings and outcomes. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(6):1083–1090. doi: 10.1016/j.clinph.2017.01.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):228–234. doi: 10.1007/s00134-013-3149-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Rosenthal ES. *Seizures, status epilepticus, and continuous EEG in the intensive care unit.* *Continuum (Minneapolis)* 2021;27(5):1321–1343. doi: 10.1212/CON.0000000000001012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Baker AM, Yasavolian MA, Arandi NR. Nonconvulsive status epilepticus: overlooked and undertreated. *Emerg Med Pract.* 2019;21(10):1–24. [PubMed] [Google Scholar]
52. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* 2015;49:P203–P222. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):P1054–P1062. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30137-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Domínguez AG, Montero RCM, Cid AD, Mazarro AJP, Bailly-Bailliere IR, Landete IMS, et al. Salzburg criteria, a useful tool in non-convulsive status epilepticus diagnosis: a retrospective study. *Clin EEG Neurosci.* 2021;52(6):422–426. doi: 10.1177/1550059421991710. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



55. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(1):1–29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35(1):27–34. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. *Epilepsy Res.* 2011;93(1):1–10. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Cheng JY. Latency to treatment of status epilepticus is associated with mortality and functional status. *J Neurol Sci.* 2016;370:P290–P295. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges--a critical review. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(6):519–530. doi: 10.1097/00004691-199611000-00007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Struck AF, Westover MB, Hall LT, Deck GM, Cole AJ, Rosenthal ES. Metabolic correlates of the ictal-interictal continuum: FDG-PET during continuous EEG. *Neurocrit Care.* 2016;24(3):324–331. doi: 10.1007/s12028-016-0245-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Vespa P, Tubi M, Claassen J, Buitrago-Blanco M, McArthur D, Velazquez AG, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol.* 2016;79(4):579–590. doi: 10.1002/ana.24606. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



62. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):79–91. doi: 10.1097/01.wnp.0000158699.78529.af. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Kaplan PW, Duckworth J. Confusion and SIRPIDs regress with parenteral lorazepam. *Epileptic Disord.* 2011;13(3):291–294. doi: 10.1684/epd.2011.0463. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Lee JW. EEG in the ICU: what should one treat, what not? *Epileptologie.* 2012;29:210–217. [Google Scholar]
65. Bravo P, Vaddiparti A, Hirsch LJ. Pharmacotherapy for nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus. *Drugs.* 2021;81(7):749–770. doi: 10.1007/s40265-021-01502-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–1748. doi: 10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. *Neurocrit Care.* 2010;12(3):382–389. doi: 10.1007/s12028-010-9337-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91(5):750–760.



- doi: 10.3171/jns.1999.91.5.0750. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1090–1094. doi: 10.1001/archneur.61.7.1090. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Etchepare M, Hirt D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2830–2836. doi: 10.1097/00003246-200712000-00023. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(6):759–762. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00775.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146–153. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.28501.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: “to detect and protect” *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):99–106. doi: 10.1097/01.wnp.0000154919.54202.e0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Lee JW, LaRoche S, Choi H, Ruiz AAR, Fertig E, Politsky JM, et al. Development and feasibility testing of a critical care EEG monitoring database for standardized clinical reporting and multicenter



- collaborative research. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(2):133–140.
doi: 10.1097/WNP.0000000000000230. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Ruiz AR, Vlachy J, Lee JW, Gilmore EJ, Ayer T, Haider HA, et al. Association of periodic and rhythmic electroencephalographic patterns with seizures in critically ill patients. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):181–188.
doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4990. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Kalamangalam GP, Pohlmann-Eden B. Ictal-interictal continuum. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(4):274–278.
doi: 10.1097/WNP.0000000000000447. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Hill CE, Blank LJ, Thibault D, Davis KA, Dahodwala N, Litt B, et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology.* 2019;92(1):e9–18.
doi: 10.1212/WNL.00000000000006689. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR, Lee JW, LaRoche SM, Hirsch LJ, et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1419–1424.
doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2459. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Westover MB, Shafi MM, Bianchi MT, Moura LMVR, O'Rourke D, Rosenthal ES, et al. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(3):463–471.
doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy*



**ACTA
BIOCLINICA**

Revisión Sistemática

L. Dulcey y Col

Volumen 13, N° 25, Enero/Junio 2023

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

Behav. 2015;49:P158–P163.

doi: 10.1016/j.yebh.2015.05.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 13/2/2022
Aceptado: 4/4/2023



**ACTUALIZACION SOBRE LOS AGENTES TERAPEUTICOS EN ENFERMEDAD
DE BEHCET, UNA SISTEMATICA REVISION SOBRE UNA PATOLOGIA
COMPLEJA**

Luis Dulcey¹ <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>, Raimondo Caltagirone¹
<https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>, Juan Theran² <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>, Rafael Parales² <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>, Valentina Cabrera²
<https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>

1. Universidad de los Andes Mérida, Venezuela.
2. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

CORRESPONDENCIA: Edificio del Rectorado de la ULA, Av. 3 Independencia entre calles 23 y 24, Av. 3 Independencia, Mérida 5101, Mérida, Venezuela

EMAIL: luismedintcol@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de Behçet (SB) es una vasculitis multisistémica con afectación vascular variable que muestra una heterogeneidad significativa entre los pacientes en cuanto a las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad. La elección del tratamiento y la respuesta están influenciadas por esta heterogeneidad. Los objetivos principales de los tratamientos de SB son suprimir rápidamente las exacerbaciones inflamatorias y prevenir las recaídas para proteger las funciones de los órganos y proporcionar una buena calidad de vida. Además de la experiencia a largo plazo con los esteroides y los inmunosupresores

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



tradicionales, los fármacos biológicos, especialmente los inhibidores del TNF, han adquirido una importancia creciente en el tratamiento del SB a lo largo de los años. En esta revisión, nuestro objetivo fue dar una visión general de los estudios con fármacos convencionales y biológicos con eficacia comprobada en el tratamiento de SB,

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Behçet, tratamiento, manejo, agentes biológicos, inhibidor TNF.

**AN UPDATE ON THERAPEUTIC AGENTS IN BEHCET'S DISEASE, A
SYSTEMATIC REVIEW OF A COMPLEX PATHOLOGY.**

ASBTRACT

Behçet syndrome (SB) is a multisystem vasculitis with variable vessel involvement that shows significant heterogeneity among patients in terms of clinical manifestations and disease course. Treatment choice and response are both influenced by this heterogeneity. SB treatments' main goals are to quickly suppress inflammatory exacerbations and prevent relapses in order to protect organ functions and provide good quality of life. Besides the long-term experience with steroids and traditional immunosuppressives, biologic drugs, especially TNF inhibitors, have gained increasing importance in the treatment of SB over the years. In this review, we aimed to give an overview of the studies with conventional and biological drugs with proven efficacy in the treatment of SB, as well as promising drugs and current management strategies according to clinical phenotypes.

KEYWORDS: Behçet syndrome, treatment, management, biologic agents, TNF inhibitor

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Behçet (SB) es una vasculitis inflamatoria multisistémica



recidivante caracterizada por úlceras orales (UO) y genitales (UG), así como afectación de los sistemas articular, ocular, vascular, nervioso y gastrointestinal. Durante muchos años se pensó que el SB era una enfermedad autoinmune. Sin embargo, existen ciertas diferencias clínicamente significativas entre el SB y otras enfermedades autoinmunes, como las diferencias de sexo en las manifestaciones de la enfermedad, la falta de auto anticuerpos y las comorbilidades (p. ej., aterosclerosis prematura) (1, 2). En los últimos años, el SB ha comenzado a ser considerado como una enfermedad auto inflamatoria. Al igual que en las enfermedades autoinmunes, existen algunas diferencias entre el SB y las enfermedades autoinflamatorias. Los trastornos autoinflamatorios se observan típicamente en niños con síndromes de fiebre recurrente; sin embargo, el SB es bastante raro en el grupo de edad pediátrica y la fiebre recurrente no es parte de la característica clínica del SB (1). Además, la vasculitis es una característica

importante del SB, lo que no ocurre en las enfermedades autoinflamatorias. Además, la inhibición de IL1, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias, solo tiene un efecto limitado en algunos subgrupos de pacientes con SB.

Los principios básicos en el tratamiento de SB son suprimir la inflamación rápidamente y prevenir daños y recaídas. Dado que la enfermedad tiene un carácter heterogéneo, su tratamiento varía según el tipo de afectación. La afectación mucocutánea y articular en pacientes con SB puede reducir la calidad de vida (CdV) pero no provocar un daño permanente. El tratamiento convencional es la primera elección en estos pacientes. Por otro lado, el tratamiento inmunosupresor es obligatorio en pacientes con afectación de órganos importantes. De lo contrario, puede causar morbilidad o mortalidad. El sexo masculino y la edad joven son otros factores pronósticos importantes y afectan la elección del tratamiento.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



En esta revisión, nuestro objetivo fue dar una visión general de los estudios con fármacos convencionales y biológicos con eficacia comprobada en el tratamiento del SB, así como los fármacos prometedores y las estrategias de manejo actuales de acuerdo con los fenotipos clínicos. Para ello, se revisaron los estudios recuperados durante las revisiones sistemáticas de la actualización de 2018 de las recomendaciones EULAR para el manejo del SB, así como los estudios más recientes publicados desde entonces (3–5).

MODALIDADES DE TRATAMIENTO CONVENCIONALES

Colchicina

La eficacia de la colchicina se evaluó en 3 ensayos controlados aleatorios (ECA) diferentes con conclusiones diferentes. En el primer ECA (n=28) no se encontró efecto beneficioso de la colchicina en pacientes con SB con afectación mucocutánea y ocular durante 6 meses (6). Por otro lado, los autores informaron que

la colchicina aún podría tener alguna eficacia sobre el eritema nodoso (EN) y la artralgia. En el segundo ECA más grande (n=116) dirigido por el mismo grupo, se encontró que la colchicina era efectiva en EN y las UG en mujeres y en la artritis en ambos sexos durante 2 años (7). Por otro lado, el tercer ECA (n = 169) informó una mejora significativa en las UO, la pseudo foliculitis, así como las UG y EN durante el ensayo de 4 meses (8). En los 3 ensayos, la colchicina fue generalmente bien tolerada y no causó ningún efecto adverso (EA) grave.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes que participaron en el segundo ECA se evaluó después de aproximadamente 17 años (9). Entre 90 (78%) pacientes que pudieron ser contactados, 28 (31%) tuvieron que recibir inmunosupresores durante el período posterior al ensayo. Catorce de estos pacientes estaban en el brazo de colchicina y el uso continuo de colchicina no disminuyó el uso de inmunosupresores a largo plazo.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Azatioprina

Solo existe un ECA para azatioprina (2,5 mg/kg/día) en SB. Fue un ensayo de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 73 pacientes masculinos (10). Había 2 grupos. El primer grupo incluía pacientes con SB sin uveítis, mientras que el segundo incluía pacientes con SB con uveítis. La azatioprina resultó eficaz en la prevención de nuevas afectaciones oculares (RR 0,14, IC 95 % 0,02–0,93) y en la disminución de los episodios de uveítis como hipopion (RR 0,06, IC 95 % 0,01–0,43). También se evaluaron las manifestaciones extraoculares y se observó que las UO, UG y artritis fueron menores en el grupo de azatioprina que en el grupo placebo. No se informaron eventos adversos significativos en el grupo de azatioprina.

Después del ensayo, se evaluó el efecto a largo plazo de la azatioprina sobre el pronóstico del SB (11). Sesenta y dos (85%) pacientes tuvieron datos de seguimiento durante una media de 94 ± 10

meses. En el grupo 2, la tasa de ceguera después de que finalizó el ensayo fue del 40 % en el brazo de placebo, mientras que fue del 13 % en el brazo de azatioprina. El número de pacientes que requirieron inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina-A o ciclofosfamida después del ensayo también fue sustancialmente mayor en el grupo de placebo que en el grupo de azatioprina (61 % frente a 32 %). Por otro lado, la duración total del tratamiento inmunosupresor fue similar en los dos grupos en el momento de la reevaluación. Se produjo una reducción de 2 líneas en la agudeza visual en 6 de 10 pacientes con placebo en comparación con 3 de 10 pacientes con AZA que ingresaron al estudio dentro de los 2 años posteriores al inicio de la afectación ocular. Esto sucedió en 2 de 7 pacientes con placebo en comparación con 1 de 9 pacientes con AZA que habían ingresado en el ensayo original con una duración de la afectación ocular de >2 años. Este resultado sugiere que el inicio temprano de azatioprina



puede causar un resultado favorable en el pronóstico a largo plazo de SB.

Dos estudios retrospectivos informaron la eficacia de la azatioprina en el tratamiento de la afectación gastrointestinal. El primer estudio informó que la remisión clínica y endoscópica se logró en 24 (65%) de 37 pacientes con SB con compromiso gastrointestinal activo moderado o severo después de una media de seguimiento de $68,6 \pm 43,6$ meses. 12 Dieciséis pacientes con compromiso gastrointestinal leve fueron tratados con 5-ASA en el mismo estudio. Diez (63%) de estos pacientes alcanzaron la remisión completa (RC) sin recaídas durante un seguimiento medio de $89,3 \pm 64,5$ meses. Los pacientes refractarios o recidivantes fueron tratados con azatioprina. El segundo estudio incluyó a 67 pacientes con SB que fueron tratados con azatioprina como agente de primera línea para la afectación gastrointestinal. 13 Treinta y nueve de los 67 pacientes (58,2%) recibieron azatioprina para el mantenimiento de la remisión clínica. Informaron que las tasas

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

acumulativas de recaída fueron del 5,8 %, 28,7 %, 43,7 % y 51,7 % a 1, 2, 3 y 5 años, respectivamente.

Aunque la azatioprina fue el FARME convencional preferido con mayor frecuencia en la afectación vascular en estudios retrospectivos, todavía no hay ningún estudio que demuestre directamente su eficacia. En ese estudio observacional prospectivo, entre 29 pacientes tratados con azatioprina con un seguimiento medio de $20,2 \pm 15,8$ meses, 13 (45%) tuvieron recaídas (14). En un estudio reciente, se compararon dos dosis diferentes de azatioprina (Grupo-A ≥ 2 mg/kg/d, n=59 vs. Grupo-B < 2 mg/kg/d, n=19) para la prevención de la recaída del compromiso venoso como terapia de mantenimiento (15). La tasa de recaídas fue más baja (14 % frente a 32 %) y la duración media del tiempo libre de recaídas fue mayor ($111,6 \pm 11,2$ frente a $51,5 \pm 6,1$ meses) en el grupo A en comparación con el grupo B.



En un estudio retrospectivo, se comparó azatioprina más corticosteroides con ciclofosfamida más corticosteroides en pacientes con afectación parenquimatosa grave (16).

La azatioprina generalmente se tolera bien y puede causar elevación transitoria de transaminasas y citopenia, especialmente en la deficiencia de tiopurina metil transferasa. Se requiere precaución cuando se usa azatioprina en combinación con otros medicamentos. Un estudio abierto que usó interferón-alfa y azatioprina juntos se terminó prematuramente debido a mielosupresión (17). El uso concomitante con warfarina también puede ser problemático, disminuyendo la eficacia de la warfarina.

Ciclosporina-A

La eficacia de la ciclosporina-A en la uveítis por SB se evaluó en 3 ECA con 3 comparadores diferentes (clorambucilo, colchicina, ciclofosfamida) (18–20). Se

encontró que la ciclosporina-A es eficaz para disminuir la frecuencia (RR 2,47, IC 95 % 1,68–3,64) y la gravedad de los ataques oculares (RR 2,11, IC 95 % 1,44–3,10) y mejorar la agudeza visual (DM 3,0, 95 % IC 0,6-5,4). Solo 1 ECA informó disfunción renal e hirsutismo como EA relacionados con la ciclosporina-A. Por otro lado, la nefrotoxicidad, la hipertensión y el hirsutismo se informaron como los eventos adversos más comunes en varios estudios abiertos de ciclosporina-A (4).

La ciclosporina-A se utiliza con frecuencia en combinación con azatioprina en pacientes con afectación ocular. Aunque no hay datos comparativos que muestren la superioridad de esta combinación con cualquiera de los fármacos por separado, agregar ciclosporina-A al tratamiento en pacientes que tienen recaídas de uveítis durante la azatioprina ha brindado algún beneficio (21).

Hay 4 estudios que evalúan el riesgo de afectación del sistema nervioso en



pacientes con SB que utilizan ciclosporina-A. Un metanálisis de estos estudios mostró que el uso de ciclosporina-A se asocia con un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso (RR 8,26, IC 95% 4,45-15,32) (4).

Acido micofenólico

La eficacia de los derivados del ácido micofenólico en la afectación mucocutánea se evaluó en 2 estudios prospectivos, con resultados diferentes. Se planeó un estudio prospectivo realizado con micofenolato mofetilo (MMF, 2-3 g/día) para evaluar su eficacia durante seis meses en 30 pacientes con SB con afectación mucocutánea (22). Sin embargo, el estudio se terminó antes de tiempo debido a la ineficacia del MMF en los primeros seis pacientes. En el segundo estudio realizado con micofenolato de sodio (MPS) con cubierta entérica (720 mg dos veces al día), se evaluaron durante 6 meses 10 pacientes con SB con compromiso mucocutáneo refractario al

tratamiento previo (p. ej., colchicina, azatioprina y esteroides sistémicos) (23). La actividad de la afectación mucocutánea disminuyó significativamente en 8 pacientes en los primeros dos meses, y otros dos pacientes mostraron mejoría a los cuatro meses. No se observaron EA significativos que requirieran la retirada de MPS.

La eficacia de MMF se evaluó en 39 pacientes con SB con diferentes tipos de afectación de órganos (vascular= 26, uveítis=11 y neuro-SB=2) en un estudio retrospectivo (24). Treinta y un pacientes recibieron MMF para el mantenimiento de la remisión y 8 recibieron para la inducción de la remisión. Después de un seguimiento medio de 18 ± 13 meses, 33 (85%) pacientes seguían en tratamiento con MMF. MMF se suspendió solo en 3 pacientes debido a la actividad de la enfermedad. El efecto beneficioso de MMF en 4 pacientes con neuro-SB parenquimatoso también se informó en una serie de casos (25).



Ciclofosfamida

En 2 pequeños estudios retrospectivos, la ciclofosfamida se comparó con otros tratamientos (cirugía o azatioprina y corticoides) para evaluar las tasas de mortalidad en pacientes con SB con afectación de la arteria pulmonar (AP). En el primer estudio, 6 de los 17 pacientes del grupo fallecieron, mientras que los 5 pacientes del grupo de comparación fallecieron (RR 0,35; IC del 95 %: 0,19–0,67). 26 El segundo estudio también mostró una tasa de mortalidad similar (1/4 frente a 5/5) (27). En un estudio retrospectivo, el uso de ciclofosfamida (n=31) en pacientes con SB neuro parenquimatoso severo tuvo una tendencia hacia una mayor tasa de supervivencia libre de eventos al primer año en comparación con el uso de azatioprina (n=12) (RR 0,62, 95). % IC 0,38-1,01) (16). Sin embargo, esta diferencia no se observó a los 5, 7 y 10 años. En otro estudio retrospectivo, la terapia

combinada de ciclofosfamida y corticosteroides (n=7) no proporcionó efectos beneficiosos para prevenir las recaídas en comparación con los corticosteroides solos (n=14) (28).

En un estudio retrospectivo reciente, se evaluó el resultado a largo plazo y los EA en 198 pacientes con SB (93 % hombres) que habían recibido ciclofosfamida entre 1976 y 2006 (29). Las principales indicaciones para el uso de ciclofosfamida fueron vasculares (67 %) y oculares (27 %). La mediana de duración del uso de ciclofosfamida fue de 12 meses y la dosis acumulada fue de 13,5 g. Se observaron EA a corto plazo como cistitis hemorrágica (n=7) e infección (n=4) en 17 (9 %) pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 25 años, 15 (8%) pacientes tenían malignidad y 26 (30%) pacientes tenían infertilidad. Entre 52 (26%) pacientes que fallecieron, las principales razones de muerte fueron complicaciones vasculares del SB en 27 (52%), malignidad en 7 (13%) e infección en 5 (10%) pacientes.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Talidomida

La eficacia de la talidomida en la afectación mucocutánea se evaluó en un ECA de 24 semanas (30). Se incluyeron 96 pacientes varones con afectación mucocutánea y se probaron dos dosis diferentes (100 mg/día y 300 mg/día) de talidomida. Ambas dosis demostraron ser efectivas para lograr regresión de UO y UG durante 24 semanas en las visitas (RR 21, 95% IC 1.28–343 para 100 mg y RR 19.6, 95% IC 1.19–322 para 300 mg). La talidomida no mostró ningún efecto beneficioso sobre la artritis y el número de lesiones nodulares aumentó en los primeros 2 meses de tratamiento. Sin embargo, los autores informaron que estas lesiones podrían ser una tromboflebitis superficial, que es muy difícil de diferenciar clínicamente de EN. Se suspendió la talidomida debido a sedación severa en 3 pacientes y polineuropatía en 1 paciente. Se desarrolló polineuropatía en 3 pacientes más después de que finalizó el

ensayo. La eficacia de la talidomida en la afectación gastrointestinal refractaria del SB se informó en una serie de casos y una revisión sistemática (RS). Un total de 19 pacientes fueron tratados con talidomida y se obtuvo remisión clínica en 16 (84%) pacientes. 31

Agentes biológicos

Interferón-Alfa

El interferón-alfa se estudió en 2 ECA y varios estudios abiertos y retrospectivos. El primer ECA, que incluyó a 44 pacientes, mostró una reducción significativa de la duración y el dolor de las UO, así como la frecuencia de las UG y las lesiones papulo pustulosas durante los 3 meses de tratamiento (32). Sin embargo, la tasa de RC no fue diferente entre los grupos de placebo e interferón-alfa. El segundo ECA fue un estudio directo que comparó el interferón-alfa y la ciclosporina-A (33). Sin embargo, se terminó prematuramente porque no se



pudo alcanzar el número objetivo de pacientes. Por otra parte, en el análisis de 13 pacientes de cada brazo, el interferón-alfa fue superior a la ciclosporina-A en la remisión ocular, la agudeza visual y la puntuación de uveítis posterior.

Todavía no hay un estudio directo que compare el interferón-alfa con los inhibidores del TNF (TNFis) en el tratamiento de la EB. En una RS se realizó un análisis conjunto de estudios retrospectivos y abiertos con estos dos fármacos (4). Las tasas de remisión de ambos agentes fueron similares (64 % para interferón-alfa frente a 57 % para infliximab). La tasa de remisión sostenida (71 % frente a 44 %) y la tasa de abandono de los corticosteroides (66 % frente a 33 %) fueron mayores con interferón-alfa, mientras que la mejora de la agudeza visual (46 % frente a 76 %) fue mayor con infliximab.

Se encontró que el interferón-alfa es efectivo en el tratamiento de la artritis en 4

estudios observacionales. Tres de ellos reportaron control en todos los pacientes (n=43), y el otro reportó una reducción significativa en la duración media y la frecuencia de la artritis (4).

En un estudio abierto, se logró remisión de compromiso vascular en 9 de 10 pacientes con interferón-alfa. Un resultado similar se observó en un estudio prospectivo (14). Aunque no fue un estudio directo, se observó una tasa de recaída más baja (12 % frente a 45 %) y una tasa de recanalización más alta (86 % frente a 45 %) con interferón-alfa en comparación con azatioprina.

En un único ECA enmascarado, el interferón-alfa pegilado además del tratamiento estándar se comparó con el tratamiento estándar solo (34). Sin embargo, el estudio no cumplió con el resultado primario, que se definió como la disminución del requerimiento de dosis de prednisolona a 10 mg o menos en el mes 12.



Los síntomas similares a los de la gripe fueron los EA informados con mayor frecuencia en los estudios de interferón-alfa. La depresión, la leucopenia, la trombocitopenia, la alopecia y la elevación de las transaminasas fueron otros EA.

Inhibidores de TNF

Cada vez hay más datos sobre TNFis en el tratamiento de SB. Solo se evaluó etanercept en un ECA de 4 semanas. Las UO (9/20 frente a 1/20) y EN (17/20 frente a 5/20) se encontraron significativamente más bajos en el grupo de etanercept en comparación con el placebo (35). No se observaron diferencias en las UG entre 2 grupos. La eficacia de etanercept en UG puede haber sido subestimada debido al pequeño tamaño de la muestra y la corta duración del estudio. También hay 2 ECA que muestran que adalimumab es eficaz en la uveítis no infecciosa (36, 37). Sin embargo, el número de pacientes con SB fue bajo y en estos ensayos no se realizó

un análisis de subgrupos según las enfermedades.

Recientemente se ha publicado una RS y un metaanálisis que evalúan la eficacia de infliximab y adalimumab en la uveítis por SB (38). Se incluyeron artículos publicados entre enero de 2010 y septiembre de 2019 con un mínimo de 10 pacientes y un mínimo de 6 meses de seguimiento. Se incluyeron dieciocho estudios con un total de 968 pacientes (M/F= 65%/35%). Infliximab se evaluó en 10, adalimumab en 4 y ambos agentes en 4 estudios. Aunque el metaanálisis tiene una gran heterogeneidad, se encontró que los TNF eran efectivos para lograr la remisión (68 %), mejorar la agudeza visual (60 %), disminuir el grosor macular central y suspender los corticosteroides (38 %).

Hay dos estudios que comparan la eficacia de infliximab y adalimumab en uveítis. Un estudio abierto multicéntrico de España informó la comparación de infliximab (n = 103) y adalimumab (n = 74) en 177



pacientes con SB con uveítis refractaria a los inmunosupresores clásicos (39). Todos los parámetros oculares mejoraron en ambos grupos después de un año de tratamiento. Por otro lado, se obtuvieron resultados significativamente mejores con adalimumab en vitritis (79% vs 93%), mejor agudeza visual corregida y tasa de retención del fármaco (85% vs 95%). Setenta y ocho pacientes (77%) en el grupo de infliximab y 52 (70%) en el grupo de adalimumab continuaron con inmunosupresores convencionales durante un período de 1 año. La tasa de reducción de prednisona fue similar en ambos grupos. Un estudio multicéntrico de Italia comparó la eficacia de adalimumab e infliximab en 107 pacientes con uveítis no infecciosa, de los cuales 74 tenían uveítis por SB (40). Sesenta y seis (62%) pacientes fueron tratados con adalimumab y 41 (38%) con infliximab. Ambos fármacos fueron efectivos para disminuir los ataques oculares. El porcentaje de pacientes que usaban corticosteroides y la frecuencia de edema macular en el mes 12

y en la última visita fueron significativamente mayores en el grupo de adalimumab en comparación con el grupo de infliximab.

Recientemente se ha publicado la eficacia y seguridad a largo plazo de adalimumab en 462 pacientes con SB con afectación gastrointestinal. 41 La eficacia de adalimumab se evaluó en 383 pacientes y se informó como "notablemente eficaz", "eficaz" o "ineficaz" en el último momento de observación según el criterio del médico. Adalimumab fue "eficaz" en el 41 % y "notablemente eficaz" en el 44 % de los pacientes. La seguridad de adalimumab se evaluó en 462 pacientes. Se informaron EA y EA graves en el 26 % y el 11 % de los pacientes, respectivamente. El EA más frecuente fue la infección (n=47), seguida de la reacción en el lugar de la inyección (n=5) y la tuberculosis (n=3).

Otros dos TNFis, certolizumab y golimumab, también se estudiaron en SB. En el primer estudio, se utilizó certolizumab para diferentes indicaciones



(articular=8, mucocutánea=6, ocular=4, intestinal=4, nerviosa=2) en 13 pacientes con SB con una duración media de la enfermedad de $8,80 \pm 6,9$ años (42). Solo dos de esos pacientes recibieron certolizumab como terapia biológica de primera línea. Seis pacientes (46%) experimentaron un empeoramiento de los síntomas después de $4,16 \pm 1,21$ meses de certolizumab mientras que siete (54%) seguían recibiendo certolizumab en la última visita de seguimiento, después de $9,28 \pm 3,03$ meses de tratamiento. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia de golimumab en 17 pacientes con SB (43). Ninguno de esos pacientes recibió golimumab como tratamiento biológico de primera línea. Las indicaciones fueron compromiso articular en 14, compromiso mucocutáneo en 7, compromiso gastrointestinal en 6 y compromiso ocular en 3 pacientes. Las manifestaciones del SB se resolvieron en 16/17 (94,1%) pacientes al tercer mes de golimumab. Se observó una disminución significativa de la actividad de la enfermedad y fue mayor en

los pacientes a los que se les administró conjuntamente FARME que en los que recibieron golimumab como monoterapia.

La eficacia de TNFis se evaluó en un total de 141 pacientes con afectación vascular (venosa y/o arterial) en su mayoría grave o refractaria en 9 estudios retrospectivos. 44, 45 Los datos de remisión estaban disponibles para 126 pacientes, de los cuales 121 (96 %) lograron una remisión completa o parcial.

En 2 estudios retrospectivos se evaluó la eficacia de TNFis en un total de 33 pacientes neuro-SB resistentes a otros inmunosupresores. Dos (6%) pacientes recayeron bajo TNFis y otros 2 recayeron después de la suspensión de TNFis (46, 47).

El uso de primera línea de infliximab biosimilar se evaluó en un pequeño estudio retrospectivo. La remisión se logró en 4 de 6 pacientes usando infliximab biosimilar de primera línea (48). El cambio de infliximab original a biosimilar se evaluó en 2 estudios retrospectivos pequeños. El



primer estudio informó sobre 3 pacientes que fracasaron después de cambiar de original a infliximab biosimilar (49). En el segundo estudio, 13 pacientes cambiaron a infliximab biosimilar después de $106,92 \pm 46,37$ meses de tratamiento con infliximab original (50). Únicamente 2 pacientes abandonaron el biosimilar-infliximab por recidiva de la afectación mucocutánea a los 6 meses.

La inmunogenicidad de infliximab en pacientes con SB se evaluó en un estudio controlado (51). Se compararon muestras de suero de 66 pacientes consecutivos con SB (51 M, 15 F, edad media 37 ± 9) tratados con infliximab con pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn tratados de manera similar. Los niveles de anticuerpos anti-infliximab en SB (6 %) fueron inferiores a los de la artritis reumatoide (19 %) y la enfermedad de Crohn (12 %), pero ligeramente superiores a los de la espondilitis anquilosante (2 %).

Inhibidores de IL-1

Gevokizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β , demostró una inhibición rápida y sostenida de la inflamación intraocular en un estudio abierto de prueba de concepto (n=7) y un estudio no controlado de Fase II (n=21) (52, 53). Sin embargo, el ensayo de Fase III controlado con placebo (n=83) finalizó prematuramente porque no se cumplió el criterio principal de valoración, el tiempo hasta el siguiente ataque ocular (54).

Recientemente, una RS evaluó la eficacia de todos los inhibidores de IL-1 en SB (55). Se revisaron todo tipo de estudios, incluidos informes de casos y cartas al editor. La eficacia de anakinra se evaluó en 15, canakinumab en 8 y ambos fármacos en 4 estudios (218 pacientes). Se observaron algunos efectos beneficiosos de los inhibidores de IL-1 sobre la afectación mucocutánea, ocular y articular. Los autores sugirieron que los inhibidores de IL-1 pueden ser una opción



terapéutica alternativa en algunos grupos de compromiso de SB.

Tocilizumab

Hay varias series de casos pequeños que informan la eficacia de tocilizumab en SB. 56 Un total de 47 pacientes que habían sido tratados con tocilizumab fueron evaluados en una RS. Tocilizumab resultó eficaz en la afectación ocular, vascular y neurológica y en la amiloidosis secundaria. Por otro lado, tocilizumab no mostró la misma eficacia en la afectación mucocutánea, articular y gastrointestinal. Además, se notificó exacerbación como reacción paradójica en hallazgos mucocutáneos con tocilizumab (57–59).

Secukinumab

Secukinumab (300 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas), se evaluó en un ECA para el tratamiento de la uveítis por SB (n=118) (60). El criterio principal de valoración, la reducción de la tasa de

ataques oculares, no se logró con ninguna de las dosis del ensayo (DM 0,0, IC del 95 % 9,9–9,9 para secukinumab q2w y MD 3,80, IC del 95 % 7,41–15,01 para secukinumab q4w). Secukinumab tuvo que suspenderse en dos pacientes con EA ocular y cinco pacientes con EA no ocular.

Después de demostrar la eficacia de secukinumab en la afectación mucocutánea y articular en un pequeño estudio (n=5), el mismo grupo publicó datos de eficacia y seguridad a largo plazo para 15 pacientes (61, 62). Se incluyeron pacientes que presentaban manifestaciones activas mucocutáneas y articulares refractarias a colchicina, FARME convencionales y al menos un TNFi. Se obtuvo respuesta (completa o parcial) en el 87% de los pacientes a los 6 meses y en todos los pacientes a los 24 meses. Se detectó infección por *Candida* en dos pacientes. Por otro lado, hay algunos informes de casos que informan la exacerbación de los síntomas de SB o la aparición de SB de novo (63–65). En otro paciente con un diagnóstico previamente

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



conocido de SB y AS, se desarrolló una nueva afectación gastrointestinal además de la exacerbación de los hallazgos mucocutáneos y articulares bajo secukinumab (63).

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL12/23. La eficacia de ustekinumab en UO se evaluó en 2 estudios. El primer estudio incluyó a 14 pacientes con SB en los que las UO eran resistentes a la colchicina. 66 pacientes recibieron ustekinumab 90 mg en la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes lograron RC, que se definió como ausencia de UO en la semana 12. El mismo grupo también informó sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de ustekinumab en un estudio multicéntrico, prospectivo y abierto en 30 pacientes con SB (67). Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el estudio anterior. La RC se logró en el 60 % y el 89 % de los pacientes en

las semanas 12 y 24, respectivamente. Cuatro pacientes suspendieron ustekinumab por EA (cefalea) en 1 paciente y activación de SB (síntomas oculares, vasculares, mucocutáneos y articulares) en 3 pacientes.

Moléculas pequeñas

Apremilast

Se evaluó un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (30 mg dos veces al día) en dos ECA (n=111, n=207) diseñados para evaluar la respuesta a las UO en pacientes con SB (tabla 1) (68, 69). En ambos ensayos, todos los criterios de valoración relacionados con la UO mostraron una mejoría significativamente mayor con apremilast en comparación con el placebo. Además de estos dos ensayos, también hay estudios observacionales publicados que investigan la seguridad y eficacia de apremilast en pacientes con SB. Se observó una reducción significativa en el número de UO y UG, y se logró una



mejora espectacular en la CdV. En el otro estudio observacional (n=51), se evaluaron hallazgos clínicos como lesiones foliculares y síntomas intestinales además de UO y UG y se informó una mejoría (70). La eficacia de apremilast sobre la afectación articular también se evaluó en otro estudio observacional. Entre 30 pacientes que tenían afectación articular refractaria, el 65 % tuvo una respuesta completa y el 17 % una respuesta parcial a los 6 meses (71). Apremilast fue generalmente bien tolerado, y los principales eventos adversos se relacionaron con el sistema gastrointestinal.

Tofacitinib

Se utilizó un inhibidor de JAK (5 mg dos veces al día) en un pequeño grupo (n=7) para demostrar la eficacia en pacientes con SB refractario (tabla 1). 72 Los signos clínicos y los parámetros de laboratorio se siguieron durante 12 a 24 semanas. Se reportó mejoría en los síntomas clínicos en

cuanto al compromiso vascular y articular, mientras que las manifestaciones gastrointestinales respondieron pobremente. Dos pacientes retiraron tofacitinib por infección por herpes zoster. Otro estudio reportó 13 pacientes con SB con uveítis refractaria. Se obtuvo una mejora rápida y sostenida de la agudeza visual y la inflamación intraocular en 10 (77%) pacientes (73). Tres pacientes tuvieron brotes y un paciente tuvo infección por herpes zoster.

ABORDAJE QUIRÚRGICO E INTERVENCIONES

Los aneurismas de las arterias periféricas generalmente requieren una intervención quirúrgica. Los injertos endovasculares, la cirugía de derivación, la ligadura y la interposición de injertos son procedimientos potenciales en estos pacientes. La ligadura arterial periférica se informó en 4 estudios retrospectivos (4). Entre un total de 20 pacientes, se produjeron recaídas en cinco y muerte en

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



uno. La cirugía de by-pass se evaluó en un total de 32 pacientes en 5 estudios retrospectivos. Ocurrieron recaídas en 11 (34%), oclusión en 5 (16%) y muerte en 6 (14%) pacientes. La interposición del injerto se informó en un total de 48 pacientes. Catorce (29%) pacientes experimentaron oclusión del injerto, 13 (27%) recayeron y 7 (15%) fallecieron.

La hemorragia pulmonar por aneurisma de AP (AP) es una de las complicaciones más mortales del SB y requiere intervención urgente. En una serie retrospectiva, se notificó la muerte en 6 (75 %) de 8 pacientes después de la cirugía abierta y en 4 (57 %) de 7 pacientes después de la embolización AP (4). Los procedimientos quirúrgicos abiertos tuvieron tasas de mortalidad más altas en cohortes anteriores. En un estudio reciente publicado en nuestro centro la tasa de mortalidad fue menor en 9 pacientes intervenidos mediante cirugía abierta (74). En 6 pacientes se realizó lobectomía por aneurisma gigante. Se realizaron decorticaciones y procedimientos

pleurales en un paciente cada uno debido a una fístula broncopleural después de la embolización de espiral PA y neumotórax debido a grandes cavidades. Dos (22%) pacientes fallecieron después de la lobectomía. Uno falleció a los 3 meses de la cirugía por hemoptisis masiva y el otro a los 12 meses de la cirugía por síndrome de Budd-Chiari.

La hemoptisis refractaria debida al agrandamiento de la arteria bronquial se puede ver en pacientes con afectación de la AP. En un estudio retrospectivo, se realizó embolización de arterias bronquiales en 6 pacientes. 75 Un paciente falleció a las 3 semanas del procedimiento por hipertensión pulmonar grave. Se observaron infarto pulmonar y hemiparesia en un paciente cada uno. Los 5 restantes estuvieron bajo seguimiento de 5 meses a 9 años.

Se realizó endarterectomía en 9 pacientes con SB e hipertensión tromboembólica crónica. La endarterectomía proporcionó una mejoría sintomática en ocho pacientes

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



durante una mediana de seguimiento de 24 meses y resultó en la muerte de 1 paciente un mes después de la cirugía (76). Dado que la terapia inmunosupresora es la principal modalidad de tratamiento en la afectación venosa en el SB, generalmente no se necesitan procedimientos invasivos. Cuarenta y un pacientes con SB vascular que tuvieron procedimientos invasivos fueron evaluados en una serie de casos y RS. En general, 22 (54%) tuvieron un resultado desfavorable. El infarto de íleon y la perforación de la pared de la vena cava-duodenal se detectaron como complicaciones mayores (77).

MANEJO SEGÚN MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El manejo del SB se planifica de acuerdo con los órganos y sistemas involucrados, la gravedad del compromiso y la actividad de la enfermedad (3). El agente tradicional de primera línea para el manejo de la afectación de piel, mucosas y articulaciones ha sido la colchicina. Sin

embargo, como se explicó anteriormente, su eficacia puede estar limitada para las UO y se puede preferir apremilast en pacientes con UO y UG recurrentes. Se han utilizado azatioprina, interferón-alfa y TNFis en pacientes refractarios. Ustekinumab, secukinumab, inhibidores de IL-1 y tofacitinib se han probado con cierto éxito para estas manifestaciones (55, 61, 62, 66, 67, 72).

Para pacientes con panuveítis posterior o panuveítis activa es imperativo el uso de agentes inmunosupresores o biológicos junto con corticoides. Los agentes inmunosupresores comúnmente utilizados son azatioprina, ciclosporina-A y micofenolato. Los agentes biológicos que incluyen interferón-alfa y TNFis pueden usarse como primera línea en casos que amenazan la vista o en pacientes con uveítis resistente al tratamiento. También se han informado experiencias con el uso beneficioso de los inhibidores de IL-1 e IL-6 (55, 56).

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Los aneurismas arteriales, la complicación más temida del SB, se trata con corticosteroides a dosis altas, típicamente 3 pulsos de 1 gr de metilprednisolona intravenosa seguido de 1 mg/kg de prednisolona que se reduce durante 6 meses, junto con ciclofosfamida o TNFi. Los posibles efectos adversos a corto y largo plazo con ciclofosfamida han llevado a un mayor uso de TNFi, que también parece ser efectivo. Las intervenciones quirúrgicas o endovasculares pueden ser necesarias para los aneurismas aórticos y de las arterias periféricas y es importante realizarlas junto con una inmunosupresión eficaz para prevenir complicaciones (3).

La trombosis venosa en el SB es inmunomediada y, por tanto, requiere tratamiento con inmunosupresores. Se puede preferir la azatioprina como tratamiento de primera línea, pero la recanalización del trombo no siempre es posible y se pueden observar recurrencias. El interferón-alfa y el TNFi parecen ser más efectivos y pueden preferirse en pacientes recurrentes (14). El uso de

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

anticoagulantes no está universalmente aceptado, debido al fracaso en la prevención de recurrencias en estudios retrospectivos y al riesgo de hemorragia fatal en caso de aneurismas arteriales concomitantes. La afectación venosa más grave, incluida la trombosis de la vena cava superior e inferior, la trombosis de la vena hepática y la trombosis intracardíaca, debe tratarse con ciclofosfamida o TNFi, de forma similar a la afectación arterial. La trombosis del seno venoso cerebral debe tratarse con dosis altas de glucocorticoides. Dado que la recaída de no es frecuente, no se recomienda el uso de inmunosupresores de primera línea. También la adición de anticoagulantes es controvertida por el riesgo de acompañar AAP. Después de la detección de AAP, se puede agregar un anticoagulante a corto plazo (3 a 6 meses). Si hay papiledema persistente a pesar de este tratamiento, se puede considerar la derivación lumboperitoneal. Las úlceras de pierna (UP) en SB pueden estar asociadas con trombosis venosa profunda, vasculitis y



pododermatitis gangrenosa (78). Las UP suelen tener un curso crónico recurrente y son refractarios al tratamiento. El tratamiento de la UP venosa relacionada con el SB en ausencia de un componente inflamatorio consiste en terapia de compresión y cuidado de la herida como en la UP venosa asociada con condiciones distintas al SB. La vasculitis y la UP tipo pododermatitis gangrenosa en el SB suelen requerir inmunosupresores.

El riesgo de discapacidad física y cognitiva permanente debido a la afectación del sistema nervioso exige un tratamiento agresivo con altas dosis de corticosteroides e inmunosupresores. Azatioprina, MMF y TNFi son los agentes más utilizados. Se informó que tocilizumab brinda beneficios en varios pacientes refractarios con compromiso del sistema nervioso parenquimatoso (56).

Se puede utilizar azatioprina en pacientes con úlceras intestinales y se puede añadir TNFi monoclonal en casos refractarios o graves. La talidomida también ha

mostrado beneficios (31). El tratamiento con derivados del 5-ASA puede ser suficiente para pacientes con úlceras leves (12, 79). Curiosamente, el síndrome mielodisplásico (SMD) se observó en algunos casos refractarios de afectación gastrointestinal. El tratamiento de SMD parece proporcionar más beneficios que los inmunosupresores en tales casos (80, 81).

TRATAMIENTO DEL ENFOQUE OBJETIVO Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES

El enfoque de tratar al objetivo, donde los pacientes son tratados con el objetivo de obtener un objetivo predefinido y monitoreados con modalidades de evaluación estándar dentro de intervalos de tiempo estándar, ha sido popular en reumatología, ya que se sugiere que este enfoque proporciona mejores resultados a largo plazo. Esto seguramente también es un objetivo deseable para SB. Sin embargo, aún no está disponible una estrategia establecida de tratamiento para



el objetivo para SB. Es obvio que una estrategia única no sería aplicable a todos los pacientes debido a la heterogeneidad del fenotipo clínico en el SB.

En pacientes que solo tienen lesiones mucocutáneas, el objetivo del tratamiento es mantener una CdV óptima. La presencia de lesiones mucocutáneas puede no ser posible en una buena proporción de pacientes, incluso con agentes biológicos. Es necesario identificar un estado de actividad de la enfermedad mínimo aceptable para evitar un riesgo excesivo causado por el tratamiento, cuando se trata de obtener control. Lo mismo ocurre con la afectación articular, ya que la artritis en el SB suele seguir un curso recurrente sin erosiones ni daños. Por otro lado, para la afectación de órganos, el manejo y la prevención de las recurrencias deben estar dirigidas a prevenir el daño y la pérdida permanente de la función. La evaluación de la enfermedad durante el seguimiento comprende la evaluación clínica y de laboratorio de rutina, así como modalidades como la angiografía con

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

fluoresceína para la afectación ocular, imágenes con angiografía por TC o RM, o ecografía Doppler venosa para la afectación vascular, resonancia magnética craneal para la afectación del sistema nervioso y colonoscopia para enfermedades gastrointestinales.

La predicción de recaídas y la determinación de pacientes que requieren un tratamiento agresivo es más desafiante. Se cree que la presencia de fuga capilar en la angiografía con fluoresceína predice un peor resultado para la uveítis y se utiliza comúnmente para guiar las decisiones de tratamiento. La falta de fugas se considera obligatoria antes de disminuir los inmunosupresores. Para la afectación venosa, la falta de recanalización de la trombosis en la ecografía Doppler demostró ser el mejor predictor de recaídas. Las úlceras intestinales pueden ser asintomáticas hasta que alcanzan un tamaño y profundidad considerables. La colonoscopia solía ser la modalidad de elección para el seguimiento de pacientes con compromiso gastrointestinal. Un



estudio reciente mostró que los niveles de calprotectina fecal tienen buena sensibilidad para predecir úlceras gastrointestinales activas. Las recaídas son menos frecuentes con la afectación del sistema nervioso en el SB, en comparación con otras manifestaciones. El seguimiento estrecho de los síntomas neurológicos y la función cognitiva es la clave, ya que no existen modalidades de diagnóstico para predecir una recaída del compromiso del sistema nervioso.

Otro componente de la definición de un enfoque de tratamiento para el objetivo es determinar la frecuencia óptima de evaluación. Aunque no se dispone de una estrategia basada en la evidencia, los pacientes con afectación de órganos activos suelen ser vistos cada 1 a 3 meses hasta que se obtiene la remisión. Para la afectación arterial y del sistema nervioso, esto puede ser incluso cada 2 semanas, para garantizar una supresión rápida de la inflamación y evitar la acumulación de daños. Los pacientes que han obtenido la remisión son seguidos cada 3 a 4 meses

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

por posibles recurrencias. Para los pacientes con afectación mucocutánea y articular, la frecuencia de seguimiento suele ser de 3 a 6 meses durante los primeros años del SB. Esto no es solo para monitorear el curso de la afectación mucocutánea, sino también para el reconocimiento temprano de cualquier afectación de órganos. La frecuencia de las visitas de seguimiento puede reducirse con los años,

CONCLUSION

Como se resume en esta revisión, la mayoría de los datos sobre el tratamiento de la afectación de órganos importantes se basan en estudios observacionales y retrospectivos. Una de las razones de la escasez de ECA puede ser la necesidad de medidas de resultado estandarizadas y validadas en SB. El conjunto básico de dominios recientemente publicado y respaldado por OMERACT es un paso importante, pero aún queda mucho por hacer para desarrollar un conjunto básico



de medidas de resultado para SB (82). Ensayos controlados y especialmente ensayos directos que evalúan la eficacia de los agentes biológicos, incluidos los inhibidores de TNFi, interferón-alfa, IL-1 e IL-6, un estudio controlado de anticoagulantes para la afectación venosa y estudios que comparan diferentes estrategias de tratamiento, incluido el tratamiento escalonado. se necesita un tratamiento ascendente o descendente. La colaboración internacional es importante para lograr esto y brindar una atención óptima a los pacientes con SB, que es una condición relativamente rara en muchas partes del mundo.

REFERENCIAS

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):241–245. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. OzUGler Y, Leccese P, Christensen R, et al. Management of major organ involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2200–2212. doi: 10.1093/rheumatology/key242 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Leccese P, OzUGler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: a



systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):752–762. doi:

10.1016/j.semarthrit.2018.05.008

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica.* 1980;65(3):399–402. [PubMed] [Google Scholar]

7. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686–2692. doi: 10.1002/1529-

0131(200111)44:11<2686::AID-ART448>3.0.CO;2-H [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.*

2009;19(5):542–549. doi: 10.3109/s10165-009-0200-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, et al. Colchicine in Behcet syndrome: a long term survey of patients in a controlled trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):735–738. doi: 10.3899/jrheum.130847 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281–285. doi: 10.1056/NEJM199002013220501 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769–774. doi: 10.1002/art.1780400425 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term



Outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a stroke-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3348. doi: 10.1097/MD.0000000000003348 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):750–757. doi: 10.1002/ibd.21757 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Ozugler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):799–806. [PubMed] [Google Scholar]

15. Girgin S, Yurumez S, Omma A, et al. Comparison of relapse rates in Behcet's disease with venous involvement on

different doses of azathioprine therapy, a retrospective observational study. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:562–566. doi: 10.1111/1756-185X.14075 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1306–1314. doi: 10.1002/art.38351 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11 Suppl):928–930. [PubMed] [Google Scholar]

18. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):136–143. [PubMed] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



19. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):241–243. doi: 10.1136/bjo.76.4.241 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, KoUGre M, Inaba G. DUOble-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92381-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Conventional immunosuppressive therapy in severe Behcet's Uveitis: the switch rate to the biological agents. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):261. doi: 10.1186/s12886-018-0929-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Adler YD, Mansmann U, ZUObUOLis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneUOs Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology.* 2001;203(4):322–324. doi: 10.1159/000051781 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Kose O, Simsek I, Pay S. Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneUOs Behcet's diseases. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):895–896. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04505.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Esatoglu SN, Cemre E, Hamuryudan V, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of major organ involvement of patients with behçet's syndrome. *Eur Congress Rheumatol.* 2019;12–15(June):2019. [Google Scholar]
25. Shugaiv E, Tuzun E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behcet's disease with parenchymal involvement: presentation of fUOr cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4 Suppl 67):S64–67. [PubMed] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



26. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994;33(1):48–51. doi: 10.1093/rheumatology/33.1.48 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa.* 2003;32(2):75–81. doi: 10.1024/0301-1526.32.2.75 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Yoon DL, Kim YJ, Koo SB, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Neuro-behcet's disease in South Korea: clinical characteristics and treatment response. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):453–458. doi: 10.1111/1756-185X.12265 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Ugür M, Esatoglu SN, Hamuryudan V, et al. Long term follow-up of Behcet's syndrome patients treated with cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2264–2271. doi: 10.1093/rheumatology/kez598 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):443–450. doi: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behcet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S129–137. [PubMed] [Google Scholar]
32. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol.* 2002;138(4):467–471. doi: 10.1001/archderm.138.4.467 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



33. Kötter I, Vonthein R, Schoenfish B, et al. Interferon alpha2a versus cyclosporin a for the treatment of severe ocular behcet's disease – a prospective, randomised, single blind, national multicenter trial (INCYTOB). Annual Eur Congress Rheumatol. 2016. London, United Kingdom. [Google Scholar]
34. Lightman S, Taylor SR, Bunce C, et al. Pegylated interferon-alpha-2b reduces corticosteroid requirement in patients with Behcet's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1138–1144. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205571 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005;32(1):98–105. [PubMed] [Google Scholar]
36. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. NUGyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled Phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10050):1183–1192. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor-alpha agents treatment in behcets' disease-associated uveitis: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2020;11:941. doi: 10.3389/fphar.2020.00941 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Calvo-Rio V, et al. Comparative study of

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to behcet's disease: national multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2081–2089. doi: 10.1002/art.41026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):407–415. doi: 10.1007/s10067-018-4228-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Suzuki Y, Hagiwara T, Kobayashi M, Morita K, Shimamoto T, Hibi T. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in 462 patients with intestinal Behcet's disease: results from a large real-world observational study. *Intest Res.* 2020. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

42. Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behcet's disease with different organ involvement: a multicenter retrospective observational study. *Mod Rheumatol.* 2017;27(6):1031–1035. doi: 10.1080/14397595.2017.1285857 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Long-term efficacy and safety of golimumab in the treatment of multirefractory Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2063–2069. doi: 10.1007/s10067-017-3627-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Aksoy A, Yazici A, Omma A, et al. Efficacy of TNFalpha inhibitors for refractory vascular Behcet's disease: a multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):256–261. doi: 10.1111/1756-185X.13778 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Li L, Liu JJ, Yu X, et al. [Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor alpha



monoclonal antibodies in 16 patients with severe/refractory vasculo Behcet's disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020;59(4):303–308. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20190730-00527 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, et al. Efficacy of anti-tnfalpa in severe and refractory neuro-behcet disease: an oSBervational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3550. doi: 10.1097/MD.0000000000003550 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Zeydan B, UyUGnoglul U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e258. doi: 10.1212/NXI.0000000000000258 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Dincses E, Esatoglu SN, OzUGler Y, et al. Biosimilar infliximab for Behcet's

syndrome: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):111–115. [PubMed] [Google Scholar]

49. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, KalUOdi O. Rapid loss of efficacy of biosimilar infliximab in three patients with Behcet's disease after switching from infliximab originator. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):288–290. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16112 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Lopalco G, Venerito V, Cantarini L, Emmi G, Prisco D, Iannone F. Long-term effectiveness and safety of switching from originator to biosimilar infliximab in patients with Behcet's disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):719–722. doi: 10.1007/s11739-018-1970-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Esatoglu SN, Akkoc-Mustafayev FN, OzUGler Y, et al. Immunogenicity of infliximab among patients with behcet syndrome: a controlled study. *Front Immunol*. 2020;11:618973. doi:

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



10.3389/fimmu.2020.618973 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. UGI A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1beta-reUGlating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):563–566. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-155143 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Tugal-Tutkun IM, Kadayifcilar SM, Khairallah MM, et al. Safety and efficacy of gevokizumab in patients with behcet's disease uveitis: results of an exploratory phase 2 study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):62–70. doi: 10.3109/09273948.2015.1092558 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De CordUOe A, Bernard-Poenaru O, UGI A. Use of gevokizumab in patients with behcet's disease uveitis: an international, randomized, dUOble-masked, placebo-

controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(7):1023–1033. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, et al. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behcet's syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2019;39(6):971–990. doi: 10.1007/s00296-019-04259-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):797–804. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Emmi L, Cantarini L, Prisco D. Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behcets disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):e1–2. doi:

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



10.1016/j.semarthrit.2016.03.006

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al.

Paradoxical mucocutaneous flares in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. Clin Rheumatol.

2015;34(6):1141–1143. doi:

10.1007/s10067-014-2589-z [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

59. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack

of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. Rheumatology (Oxford).

2013;52(10):1923–1924. doi:

10.1093/rheumatology/ket130 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

60. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et

al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. Ophthalmology.

2013;120(4):777–787. doi:

10.1016/j.ophtha.2012.09.040

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy

of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behcet's syndrome: a preliminary study. J Autoimmun.

2019;97:108–113. doi:

10.1016/j.jaut.2018.09.002 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

62. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, et al.

Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behcet's phenotype: a multicentre study. Ann Rheum Dis.

2020;79(8):1098–1104. doi:

10.1136/annrheumdis-2020-217108

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Dincses E, Yurttas B, Esatoglu SN,

Melikoglu M, Hamuryudan V, Seyahi E. Secukinumab induced Behcet's syndrome: a report of two cases. Oxf Med Case Rep.

2019;2019(5):omz041. doi:

10.1093/omcr/omz041 [PMC free article]

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Calleja Algarra A, Aragon MiUGel R,

Andres Lencina JJ, et al. Behcet's-like



disease during secukinumab treatment: new paradoxical reaction? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(1):116–118. [PubMed] [Google Scholar]

65. Barrado-Solis N, Rodrigo-Nicolas B, De la Morena-barrio I, et al. Report of two cases of Behcet's disease developed during treatment with secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e587–e589. doi: 10.1111/jdv.16454 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. MirUOse A, Barete S, Monfort JB, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun.* 2017;82:41–46. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. MirUOse A, Barete S, Desbois AC, et al. Long-term UOutcome of ustekinumab therapy for behcet's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1727–1732. doi: 10.1002/art.40912 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1510–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1408684 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1918–1928. doi: 10.1056/NEJMoa1816594 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Grana J, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behcet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):69–75. [PubMed] [Google Scholar]

71. Vieira M, Buffier S, Vautier M, et al. Apremilast in refractory behcet's syndrome: a multicenter oSBervational study. *Front Immunol.* 2020;11:626792. doi: 10.3389/fimmu.2020.626792 [PMC



free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Liu J, HUO Y, Sun L, et al. A pilot study of tofacitinib for refractory Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1517–1520. doi:

10.1136/annrheumdis-2020-217307

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Liu J, Zhao C, Zheng W. Response to: 'Correspondence on 'A pilot study of tofacitinib for refractory Behcet's syndrome'' by ZUO et al. *Ann Rheum Dis.* 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219828 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Tuzun H, Seyahi E, UGzelant G, et al. Surgical treatment of pulmonary complications in behcet's syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(3):369–378. doi:

10.1053/j.semtcvs.2018.07.008 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

75. Esatoglu SN, Seyahi E, UUGrlu S, et al. Bronchial artery enlargement may be

the cause of recurrent haemoptysis in Behcet's syndrome patients with pulmonary artery involvement during follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6 Suppl 102):92–96. [PubMed] [Google Scholar]

76. Yildizeli SO, Yanartas M, Tas S, et al. UOcomes of patients with behcet's syndrome after pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(2):187–192. doi: 10.1055/s-0037-1604411 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Dincses E, Esatoglu SN, Fresko I, Melikoglu M, Seyahi E. UOcome of invasive procedures for venUOs thrombosis in Behcet's syndrome: case series and systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):125–131. [PubMed] [Google Scholar]

78. Jung JY, Kim DY, Bang D. Leg ulcers in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):178–179. doi:



10.1111/j.1365-2133.2007.08234.x

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Long-term clinical UOcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):e38–45. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182431d56 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Soysal T, Salihoglu A, Esatoglu SN, et al. Bone marrow transplantation for Behcet's disease: a case report and systematic review of the literature. *Rheumatology* (Oxford). 2014;53(6):1136–1141. doi: 10.1093/rheumatology/ket479 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Yilmaz U, Ar MC, Esatoglu SN, et al. How to treat myelodysplastic syndrome with clinical features resembling Behcet syndrome: a case-based systematic review. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1193–1203. doi: 10.1007/s00277-020-03951-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Hatemi G, Meara A, OzUGler Y, et al. The OMERACT core set of domains for UOcome measures in behcet syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020. doi: 10.1002/acr.24511 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023