

11244



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**TERAPIA COMBINADA  
CICLOFOSFAMIDA  
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL  
EN GRANULOMATOSIS DE  
WEGENER  
REPORTE DE TRES CASOS**

Tesis propuesta para  
obtener el Diploma de  
Especialista en:

**REUMATOLOGIA**

PRESENTADA POR  
**DRA. ANA MARCELA PIZAÑA SERNA**



MEXICO, D.F. 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TERAPIA COMBINADA:  
CICLOFOSFAMIDA(CFM)-  
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL(TMS),  
EN GRANULOMATOSIS DE  
WEGENER(GW):  
REPORTE DE TRES CASOS.**

por

**Ana Marcela Pizaña Serna**

Tesis propuesta para obtener el  
diploma de especialista en

**REUMATOLOGIA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

Abril 2004

**TERAPIA COMBINADA : CICLOFOSFAMIDA(CFM)-  
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL (TMS) EN  
GRANULOMATOSIS DE WEGENER (GW). REPORTE DE 3  
CASOS.**

Dra. Ana Marcela Pizaña Serna



Asesor de Tesis: Dr. Hernando Cervera Castillo.

Titular del curso. Dr. Juan Manuel Miranda Limón.

Jefe de Educación e Investigación en Salud: Dr. Jesús Arenas Ozuna.

Protocolo No. .



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**TERAPIA COMBINADA : CICLOFOSFAMIDA(CFM)-  
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL (TMS) EN  
GRANULOMATOSIS DE WEGENER (GW). REPORTE DE 3  
CASOS.**

**RESUMEN.**

**Objetivo:** Describir el comportamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener con afección sistémica severa, sometidos a tratamiento con Ciclofosfamida y Trimetoprim/sulfametoxazol.

**Material y Métodos:** Se revisó el expediente clínico de los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital General Regional de Zona # 5 del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener con afección Sistémica Severa, tratados con CFM más TMS para evaluar la evolución y respuesta al tratamiento.

**Resultados:** Tres pacientes reunieron los criterios de inclusión. 2 pacientes se trataron con CFM IV mensual y uno con CFM vía oral además de TMS. Los 3 pacientes fueron persistentemente positivos para cultivos con S.Aureus. El curso clínico de los 3 pacientes fue bueno, con remisión o estabilización de la afección a tracto respiratorio y renal.

**Conclusión:** El tratamiento con CFM y TMS para Granulomatosis de Wegener es una alternativa buena que debe estudiarse en forma prospectiva y con grupos control.

**PALABRAS CLAVE:** Granulomatosis de Wegener. Vasculitis. Ciclofosfamida. Trimetoprim/sulfametoxazol.

**TERAPIA COMBINADA: CICLOFOSFAMIDA(CFM)-  
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL(TMS), EN  
GRANULOMATOSIS DE WEGENER(GW):  
REPORTE DE TRES CASOS.**

**INTRODUCCION:**

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis necrosante principalmente de pequeños a medianos vasos , fatal hasta en el 82% de los pacientes sin tratamiento durante el primer año de la enfermedad <sup>1</sup> y cuya etiología, patogénesis y terapéutica no ha sido satisfactoriamente descrita.

En 1931 Klinger fue el primero en describir el caso de un paciente con sinusitis destructiva y glomerulonefritis que terminó en Insuficiencia Renal Terminal. El estudio de necropsia de este paciente reveló la presencia de granulomas, vasculitis y glomerulonefritis.<sup>4</sup>

Posteriormente Frederich Wegener describió 3 pacientes con una enfermedad similar a la de Klinger bajo el nombre de "granulomatosis rinogénica". Histológicamente describió necrosis granulomatosa y proceso ulcerativo inflamatorio del tracto respiratorio y de órganos

internos, vasculitis granulomatosa necrosante general y una inusual glomerulonefritis necrosante focal<sup>2-3</sup>.

Gabriel Godman y Jacob Churo definieron en 1954 los criterios anatomopatológicos de este padecimiento<sup>4</sup> y en 1966 Carrington y Liebow<sup>5</sup> describieron 16 pacientes con lesiones idénticas a las de la Granulomatosis de Wegener pero localizadas exclusivamente en pulmones, con esto nació el concepto de Granulomatosis de Wegener limitada.

Aunque la prevalencia de la Granulomatosis de Wegener ha sido subestimada debido a que los estudios se han realizado en pacientes hospitalizados y con formas graves de la enfermedad. Cotch y cols. encontraron una prevalencia de 2.6-3.2 x 100 000 hab.<sup>6</sup>

En pacientes sin tratamiento el índice de mortalidad a 1 año es de 82%<sup>1</sup> y en 1990 correspondió a una muerte por millón de habitantes.<sup>6</sup> La enfermedad afecta a hombres y mujeres por igual y hasta el 97% de los casos son de raza blanca.<sup>7</sup>

La Granulomatosis de Wegener se distingue por su afección a tracto respiratorio alto y bajo y por glomerulonefritis focal. Las manifestaciones pulmonares se presentan en el 45% de los casos al

inicio de la enfermedad y en el 87% durante el curso de la misma. Los principales síntomas son tos, hemoptisis y pleuritis. La radiografía pulmonar muestra infiltrados en el 67% de los casos y nódulos pulmonares en el 50%. Los síntomas nasales, de senos para nasales o tráquea son responsables del 73% de las visitas iniciales al médico y ocurren hasta en el 92% de los pacientes <sup>7</sup>. Los síntomas principales son epistaxis recurrente, ulceración de la mucosa nasal, perforación del septum nasal o deformación. El riñón desarrolla glomerulonefritis hasta en el 77% de los casos pero solo en el 18% de manera inicial. El 11% terminará en insuficiencia renal crónica.<sup>7</sup>

Otros órganos pueden ser afectados también, así tenemos que se afecta el sistema músculo-esquelético en el 67% de los casos, la piel en el 46%, el sistema nervioso periférico en 15% y el sistema nervioso central en el 8%.<sup>7</sup> Se presenta fiebre y pérdida de peso en el 50% de los casos.<sup>7</sup>

En 1958, Walton<sup>1</sup> describió que por lo menos el 50% de los pacientes si tratamiento morían en los primeros 5 meses de evolución de la enfermedad y que menos del 7% sobrevivían 2½ años, Hollander y Manning reportaron que los corticosteroides (CS) ocasionalmente producían remisión y que conllevaban a una sobrevida media de 12 meses,<sup>8</sup> en contraste, en el año 2000 Reinhold-Keller<sup>16</sup> reporta una

sobrevida estimada de 21 años en su estudio de 155 pacientes. Esta diferencia se ha alcanzado gracias a los diferentes regímenes de tratamiento existentes en la actualidad.

Hollander y Maining<sup>8</sup> describieron en 1967 un paciente tratado con mostaza nitrogenada quien mejoró dramáticamente. A partir de esto se inició una serie de estudios<sup>7,9-13</sup> en que se utilizó el tratamiento con ciclofosfamida (CFM) diaria o en pulsos intravenosos acompañados de corticosteroides(CS). El mayor de estos estudios lo realizó la Nacional Institute of Health (NIH) en 1992<sup>7</sup> obteniendo un 91% de mejoría o remisión parcial y un 75% de remisión completa.

A pesar de que con este tratamiento se mejoró sustancialmente la sobrevida de estos pacientes, este tratamiento se ha asociado a un número importante de efectos secundarios indeseables: caída de cabello en 17%,<sup>8</sup> diabetes mellitus yatrogénica en 1-8% ,<sup>8,17</sup> cistitis inducida por CFM en 43%<sup>8</sup>, cáncer de vejiga en 2.8% ,<sup>8</sup> mielodisplasias en 2% ,<sup>8</sup> etc. Además, hasta el 45.5% de las muertes podrían estar directamente relacionados con este tratamiento ( infecciones oportunistas 28%, cáncer 11.5%, enfermedad citotóxica pulmonar 4% y aplasia medular 2%).<sup>10-11</sup>

Debido a esto y al gran porcentaje de recaídas( 50%<sup>7</sup> a 71%<sup>16</sup> )

después de 5 años de remisión, se han buscado otras alternativas terapéuticas tanto para la inducción de remisión como para el mantenimiento de esta como son metotrexate(MTX), trimetoprim-sulfametoxazol(TMS), azatioprina, micofenolato de mofetilo.<sup>15-22</sup>

La Granulomatosis de Wegener está fuertemente asociada a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo sobretodo durante las fases de actividad de la enfermedad<sup>23-25</sup>. Los títulos de estos anticuerpos disminuyen ha niveles indetectables hasta en el 50% de los pacientes en remisión<sup>23-25</sup> y se elevan nuevamente antes de las recaídas<sup>24,26-27</sup>. Se ha encontrado elevación de dichos autoanticuerpos durante infecciones respiratorias o de otro origen en estos pacientes, sugiriendo una etiología infecciosa como factor desencadenante o contribuyente .

Se sabe que un grupo de pacientes con Granulomatosis de Wegener son portadores nasales crónicos de S. aureus, y que son más susceptibles a las recaídas.<sup>25</sup> Más aún, la presencia de cepas de S. aureus portadoras del superantígeno SAg se ha convertido en un factor de riesgo independiente para las recaídas, sugiriendo un papel de estos superantígenos en la activación-reactivación de la enfermedad.<sup>28</sup> Aunado a esto , el reporte de varios trabajos en los

que se asocia mejoría en el curso de la enfermedad durante el tratamiento con TMS apoyan esta idea.<sup>15,18,29-33</sup>

En este trabajo presentamos tres casos de Granulomatosis de Wegener que eran portadores crónicos de S. aureus, manejados con ciclofosfamida y trimetoprim / sulfametoxazol.

#### **MATERIAL Y METODOS:**

Se revisó el expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener atendidos en la consulta de Reumatología del Hospital General Regional de Zona # 5 del Instituto Mexicano del Seguro Social , de julio del 2001 a junio del 2002. Se incluyó solo aquellos pacientes con afección sistémica severa, y que estuvieran en tratamiento con ciclofosfamida y trimetoprim/sulfametoxazol.

#### **RESULTADOS:**

Tres pacientes reunieron los criterios de inclusión cuyos casos se describen a continuación:

### **CASO 1.**

Hombre de 34 años de edad, empleado, con cuadro clínico de 8 años de evolución. En 1996 fue visto por primera vez presentando poliartralgias, descarga retronasal purulenta, otalgia y úlceras orales. Los exámenes de laboratorio mostraron 10,800 leucocitos y examen general de orina ( EGO ) con alteraciones del sedimento urinario consistentes en eritrocituria de 6 a 8 por campo, proteinuria y cilindros granulados. Fue diagnosticado Sd. de Reiter y tratado con indometacina, metotrexate ( 7.5-10 mg/ semanal) y cursos de antibióticos: trimetoprim con sulfametoxazol (TMS), ciprofloxacina y tetraciclina.

Su tórpida evolución se complicó en 1997 con sangrado de tubo digestivo alto y anemia secundaria ( Hb de 8.7 g/dl) razón por la que se suspendió el tratamiento por 8 meses. Debido a la persistencia de manifestaciones clínicas como úlceras orales, otorrea, descarga retronasal purulenta con estrías de sangre y leucoeritrocituria, en 1998 se retomó el tratamiento a base de metotrexate (MTX), indometacina y cursos de ciprofloxacina, tetraciclina e itraconazol.

En 1999 las condiciones del paciente empeoraron a pesar del tratamiento produciéndose destrucción del septo nasal ( foto 1 ) , rinorrea, hematuria franca, artritis, nódulos subcutáneos, afección

ocular derecha ( escleritis - vitreitis) (foto 2 ) y vasculitis palpable. En ese entonces sus exámenes de laboratorio mostraron creatinina ( Cr) de 2.1 mg., depuración de creatinina (Ccr) de 17.9 ml/min y Hb de 9.2 g/dl. Cultivo de exudado faríngeo fue positivo para S.aureus. Los pANCA fueron positivos 1:16.

La Tomografía Axial computarizada (TAC) de senos paranasales y mastoides, demostró sinusitis maxilar y etmoidal, ausencia de septo y de mastoides izquierda ( Fotos 3 y 4 ).

Se realizó biopsia de mucosa nasal la cual reportó vasculitis necrosante y presencia de granulomas.

Establecido el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener en noviembre de 1999 se realizan exámenes de laboratorio y cultivos y se inicia tratamiento con prednisona ( 30 mg/d ) , Ciclofosfamida ( CFM ) intravenosa mensual a una dosis de 1-1.5 g/m<sup>2</sup>SC y TMS( 160-800 mg/d). Con este tratamiento mejoró su condición clínica; cedió la descarga retranasal (Foto 5), se estabilizó la lesión ocular, cedió la hematuria microscópica, mejoró su Ccr a 34 ml/min y su Cr se mantiene en 2.1 mg. En diciembre del 2000 se suspende temporalmente el tratamiento debido a que el paciente presenta cuadro de abdomen agudo y sangrado de tubo digestivo alto. Se realiza laparotomía exploradora encontrando úlcera gástrica y

duodenal benigna y colecistitis alitiásica. El paciente es sometido a colecistectomía y profilácticamente a apendicectomía. El reporte histopatológico del apéndice mostró vasculitis (foto 6) con presencia de granulomas.( foto7 y 8) En febrero del 2001 se reinicia el tratamiento con CFM y TMS y se continúa hasta julio del mismo año en cuya fecha el paciente abandona el tratamiento. Cabe mencionar que a pesar del manejo establecido el paciente persiste con S. aureus en los cultivos de exudado faríngeo efectuados repetidamente. Durante la administración de CFM el paciente se quejó de náuseas y vómito a pesar del uso de ondansetrón.

## **CASO 2.**

Mujer de 37 años de edad, ama de casa, inicia en 1999 cuadro caracterizado por sinusitis crónica, tos productiva y descarga retr nasal purulenta con estrías de sangre, anemia, hematuria microscópica ( 10 a 12 eritrocitos por campo ) y pérdida de peso de 14 kg. Se manejó como sinusitis maxilar y bronquitis y se pensó en rinoscleroma. Recibió antibióticos del tipo de la rifampicina, ampicilina y ambroxol. Persistió con la sintomatología respiratoria y anemia ( Hb de 9.5 g/dl) a pesar de los tratamientos. En octubre del 2000 presentó hematuria microscópica y un cultivo positivo para S.aureus sensible a TMS. En enero del 2001 se hospitalizó de

urgencia por dificultad respiratoria aguda secundario a espasmo laríngeo, disfonía y anemia. Se manejó con broncodilatadores y metilprednisolona 100 mg cada 8 hs, con lo que cedió el cuadro. En febrero y marzo del mismo año, la radiografía y TAC de tórax fueron normales y las radiografías de senos paranasales mostraron sinusitis maxilar. Los exámenes revelaron Hb de 7.1 g/dl., ANA (+) 1:160, cANCA(+) 1:40 y la Ccr fue de 37.3 ml/min. Así mismo la biopsia de mucosa nasal efectuada en marzo de 2001, reveló infiltrado inflamatorio agudo y crónico, purulento, con necrosis extensa incluyendo vénulas, con tejido de granulación y fibrosis, no se reportaron granulomas( fotos 9 y 10 ). Un nuevo cultivo reportó S.aureus por lo que se indicó un curso de TMS y broncodilatador con lo que mejoró la obstrucción nasal. Sin embargo la paciente persistió con flujo retronal purulento, conjuntivitis y anosmia. Debido a la tórpida evolución en junio del 2001 se inició manejo con CFM oral ( 100 mg/d) y TMS ( 160-800 mg/d). Desde entonces su evolución ha sido satisfactoria con franca mejoría: cedió la sinusitis, la descarga retronal purulenta, la conjuntivitis, la Hb se reportó en 12.8 g/dl, recuperó su peso y se normalizó el EGO( 0-1 eritrocitos por campo) y la Ccr se mantuvo en 37.2 ml/min. La radiografía de senos paranasales es normal y el exudado faríngeo de febrero del 2002 se reportó negativo para S. aureus. La paciente se mantiene asintomática, por lo que se suspende la CFM en febrero 8 del 2002

por amenorrea de cinco meses de evolución y solo conserva TMS como tratamiento. Se reactiva 3 meses más tarde presentando afección respiratoria, sinusitis y descarga retranasal por lo que se reinicia tratamiento en mayo del 2002 logrando remisión parcial para julio del mismo año con persistencia de tos. Los BAAR se reportaron negativos y exudado faríngeo reportó flora normal. En su última visita en noviembre se queja de tos persistente, no hay descarga retranasal. Sus exámenes reportan Hb de 14.6 g/dl, y leucocitos de 3000, VSG de 41 mm/H, creatinina sérica de 1.2. El BAAR de expectoración es negativo, el exudado faríngeo solo reporta polimorfonucleares y el cultivo faríngeo también se reporta negativo. La RX tele de Tórax se reporta sin infiltrados). Se encuentra inactiva hasta la actualidad.

### **CASO 3.**

Hombre de 46 años de edad, empleado. Inició su padecimiento en enero del 2001 con otitis media de oído izquierdo, poliartralgias, conjuntivitis, sinusitis y alteraciones visuales en ojo derecho. Posteriormente desarrolló en abril del mismo año alteraciones en el sedimento urinario manifestada por eritrocituria de 20-30 por campo; albuminuria +++; Ccr de 13.6 ml/min; anemia con Hb de 7.4 g/dl que requirió de transfusión sanguínea. El cultivo del exudado faríngeo reportó Staphylococcus aureus coagulasa negativo, pero en el urocultivo se reportó S. aureus. La determinación de cANCA se

reportó (+)1:160, los anticuerpos antinucleares (ANA 1:40 MF) y el factor reumatoide ( FR 1:640 UI). Fue tratado por el servicio de Medicina Interna con pulsos de metilprednisolona y posteriormente con prednisona oral 10 mg/día y CFM oral ( 100mg/día) con lo cual el paciente mejoró, pero, persistió con creatinina sérica de 1.82 , Ccr de 55 ml/ min., sedimento urinario activo con eritrocituria de 15 a 20 por campo y albuminuria +++ . La TAC de senos paranasales mostró etmoiditis e hipertrofia de cornetes nasales ( Fotos 11 y 12 ) por lo que se agregó al tratamiento TMS a dosis de 160/800 mg/día. En agosto del 2001 el paciente solo se quejó de alteraciones visuales y los exámenes de laboratorio mostraban Hb de 13.4 g/dl, creatinina sérica de 1.67 mg, proteinuria + , eritrocituria 3-4 por campo, Ccr de 51 ml/min. En enero del 2002 persistieron las alteraciones visuales del ojo derecho y artralgiás, su Hb se reportó de 14.4 g/dl , la cratinina sérica de 2.0 mg proteinuria ++ y eritrocituria 6-8 por campo. Debido al deterioro en sus resultados de laboratorio se decidió elevar la dosis de CFM oral a 150 mg/d y continuar con TMS igual. Nuevamente mejoró y en febrero del 2002, el paciente se quejó de las alteraciones visuales en ojo derecho y únicamente manos de mecánico a la exploración física. Los resultados de laboratorio mostraron Hb de 15.2 g/dl., creatinina sérica de 1.47 mg, Ccr de 90.1 ml/min , EGO con proteinuria+ y eritrocituria 2—3 por campo. Se realizaron potenciales evocados visuales en mayo del 2002 que se reportaron normales.

Durante 2002 y 2003 conserva tratamiento con 50 mgs de CFM, TMS. Se refiere asintomático. Sus exámenes de laboratorio reportan Hb de 15.8, plaquetas de 163 000, VSG de 16 mmHg, Ccr es de 80.1 ml/min. Se ha mantenido libre de infecciones y los exudados faríngeos se reportan negativos (dos en 2002 y dos en 2003).

#### **DISCUSION:**

La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica grave que hasta antes de la era de la terapia inmunosupresora tenía una mortalidad de hasta el 90% durante los dos primeros años de la enfermedad.<sup>1</sup>

Por más de 25 años se han establecido las bases de la terapia con esteroides y ciclofosfamida vía oral, cambiando radicalmente la sobrevivencia de los pacientes.<sup>11</sup> Sin embargo la toxicidad relacionada a este tratamiento ( aparentemente relacionada a la dosis acumulada del fármaco: mayor a 100 gramos de CFM ) es alta e incluye principalmente malignidad( cáncer de vejiga y mielodisplasias) así como procesos infecciosos( oportunistas, bacterianos, virales), con influencia directa sobre la mortalidad general de la Granulomatosis de Wegener del 5.5%.<sup>7</sup>

En un intento de reducir los efectos colaterales y las infecciones con este tratamiento se intentó la administración de pulsos mensuales de ciclofosfamida, encontrando que el número de infecciones era mayor con los pacientes tratados con ciclofosfamida vía oral 69.6% vs 40.7% de los tratados con pulsos. Sin embargo el mantenimiento de la remisión fue más prolongado en pacientes con CFM vía oral (recaída del 13%) que en los que utilizaron CFM en pulso (recaída del 59.2%).<sup>20</sup>

Por tal razón se ha buscado un tratamiento para disminuir por una parte el alto porcentaje de recaídas una vez lograda la remisión y por otra reducir la morbilidad relacionada al tratamiento.

Para tal propósito se han usado el MTX y TMS como terapias de mantenimiento con buenos resultados.<sup>15-19</sup>

Aunque Groot y Eva Reinhold-Keller en su reporte de 65 pacientes con GW generalizada tratados con MTX o TMS encuentran que en los pacientes tratados solo con MTX, había una recaída de 14% después de 16 meses de seguimiento y de un 42% en aquellos pacientes tratados solo con TMS. También encuentran que las reacciones adversas fueron dos veces más frecuentes en el primer

grupo, aunque pudieron ser resueltas con ácido fólico.<sup>19</sup> Posteriormente ellos mismos utilizan tratamiento de inducción de remisión de monoterapia con TMS para pacientes con enfermedad localizada en la fase inicial de la enfermedad; con MTX para pacientes con enfermedad localizada, y CFM en pulsos para formas generalizadas que no pongan en riesgo la vida y CFM VO para formas generalizadas y progresivas. La terapia de mantenimiento con TMS para pacientes con función renal normal que no estén tomando prednisona, la de MTX para pacientes con remisión parcial con función renal recuperada, y Azatioprina para pacientes con función renal deteriorada.<sup>16</sup> Cabe mencionar que en nuestros pacientes el caso No. 1 fue tratado con metotrexate por considerarlo como síndrome de Reiter, y si bien, las dosis empleadas fueron bajas, (7.5 mgs a 10 mgs semanal), este fármaco no mostró beneficio alguno en el paciente.

Recientemente Langford et al, reportan 42 pacientes tratados con CFM y CS para inducción de remisión y MTX para mantenimiento, y aunque ellos refieren resultados positivos, el 52% de los pacientes recidivó a los 15 meses de seguimiento.<sup>17</sup> Nuestros pacientes tienen aproximadamente 30 meses de seguimiento sin recidiva.

Hasta el momento, la experiencia observada en el tratamiento de 701 pacientes con GW es la utilización de diversas combinaciones CFM-

PDN en 73% y CFM-PDN-TMS en 19% de los casos, no obstante de no encontrar diferencias significativas al comparar dichas combinaciones en términos de mejoría clínica, nosotros consideramos en primera instancia, que en la actualidad no existe un criterio claro o estandarizado que guíe la combinación de drogas para tratar GW, y que los beneficios con la combinación CFM-TMS, pudieran observarse en una disminución de los procesos infecciosos concomitantes a la terapia inmunosupresora y a el control en la superinfección por S. aureus, efecto no analizado en estos 701 pacientes reportados.

Nuestros pacientes reúnen dos características constantes:

- a) Severidad sistémica de la GW, manifestada por afección al tracto respiratorio en menor o mayor magnitud y daño renal, que no deja duda para el uso de CFM.
- b) Superinfección por S. aureus.

Consideramos que el tratamiento combinado de CFM con TMS en GW debe ser indicado tanto para las formas limitadas de la enfermedad que no ponen en riesgo la vida como en pacientes con formas generalizadas y graves. En nuestros 3 pacientes la función renal mejoró ( caso 1 y 3 ) o se mantuvo ( caso 2 ).

Sabemos que el uso concomitante de TMS ofrece beneficios adicionales como:

1. La reducción de infecciones oportunistas asociadas al uso de CFM, principalmente neumonía por *P.carinii* reportado hasta en el 30% de los pacientes con GW tratados con CFM y cuya frecuencia se reduce a cero si se utiliza TMS concomitantemente.<sup>21</sup>
2. Tiene efecto sobre la condición de portador crónico de *S. aureus*, el cual se ha relacionado como el microorganismo predominante en cultivos de nariz y senos paranasales en la GW desde 1983. <sup>11</sup> Además tiene un papel como factor de riesgo para la recaída de la enfermedad independiente de los cANCA. <sup>28,34</sup>
3. Tiene baja toxicidad. <sup>19</sup>
4. Reduce los costos de hospitalización y mejora la calidad de vida.<sup>35</sup>

El curso de la granulomatosis de Wegener es incierto. Se han intentado varios tratamientos sin encontrar hasta ahora uno totalmente efectivo. El TMS ha mostrado ser útil en el tratamiento de la GW en formas localizadas de la enfermedad. La terapia combinada del tratamiento estándar con CFM y CS y el uso concomitante de TMS ha mostrado ser útil en nuestros pacientes. Es necesario realizar estudios prospectivos controlados utilizando esta combinación de tratamientos para evaluar los riesgos y beneficios de dicha terapia.

**ANEXOS:**

**IMÁGENES**



**FOTO 1.** Perfil de paciente con deformidad de nariz en silla de montar.



**FOTO 2. Paciente de frente. Nariz en silla de montar y escleritis OD perceptible.**

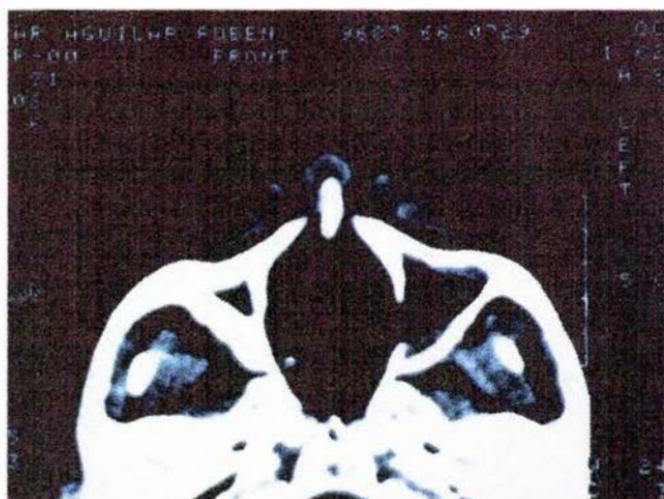


FOTO 3. Tomografía Axial computarizada (TAC) de senos paranasales que muestra sinusitis maxilar y etmoidal. Ausencia de septum nasal.

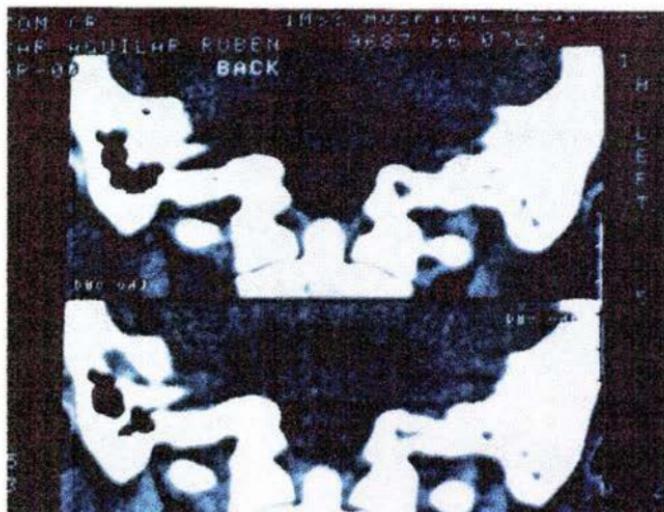


Foto 4. Tomografía Axial Computarizada de mastoides que muestra ausencia de celdas de mastoides izquierda.

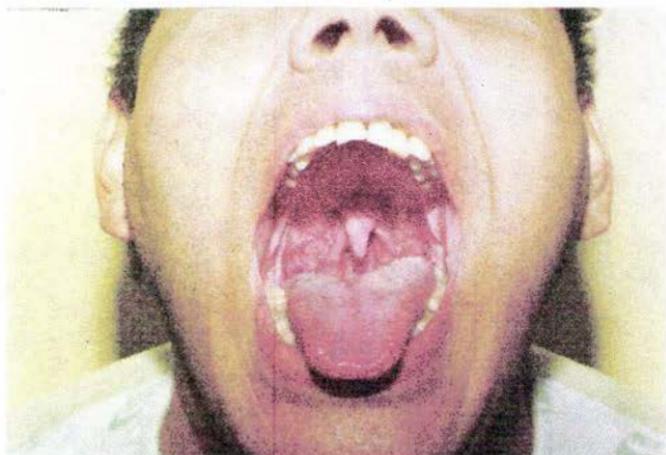


FOTO 5 . Ausencia de descarga retro-nasal posterior al tratamiento combinado.

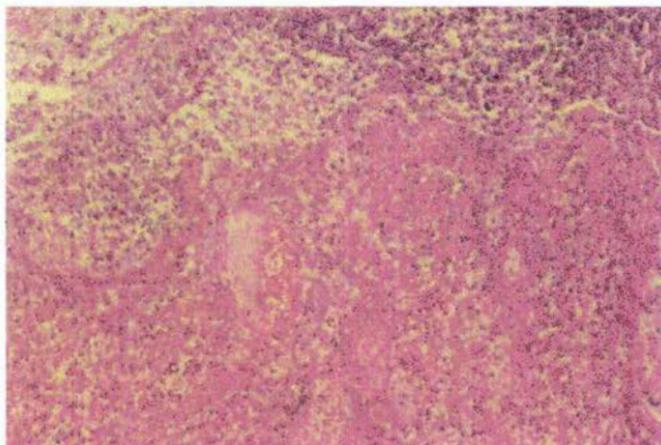


Foto 6. Vasculitis apéndice 1. Infiltrado inflamatorio neutrofilico, necrosis fibrinoide y vasculitis con obliteración de luz vascular, y granulomas de células epitelioides.

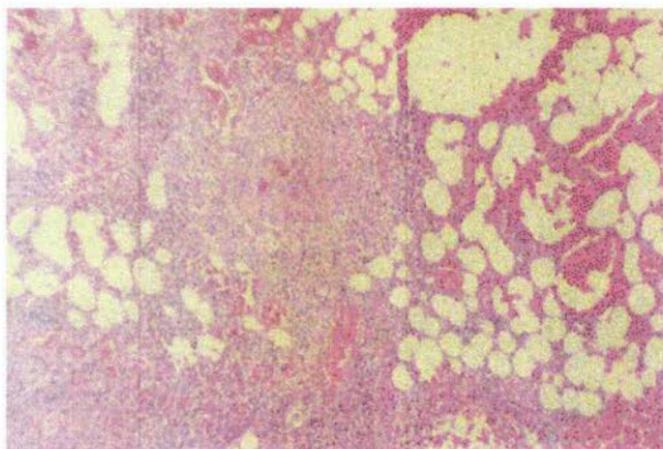


FOTO 7. Vasculitis apéndice 2. Infiltrado inflamatorio neutrofílico, hemorragia, necrosis fibrinoide de algunas vénulas y granuloma central (panorámica 40x).

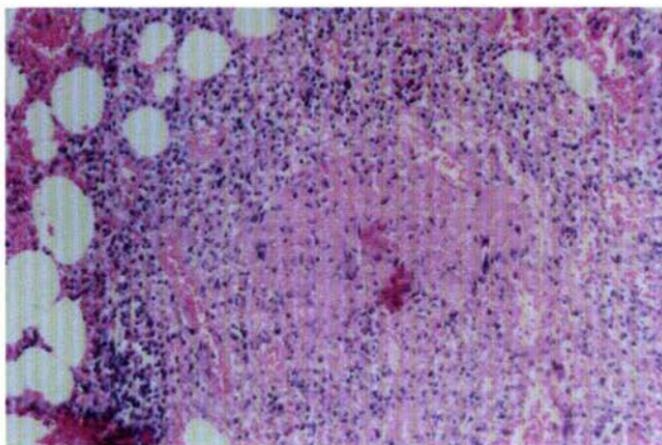


FOTO 8. Vasculitis apéndice 3. Amplificación de granuloma, muestra infiltrado inflamatorio neutrofílico y formación de granuloma con necrosis fibrinoide. (100 x).

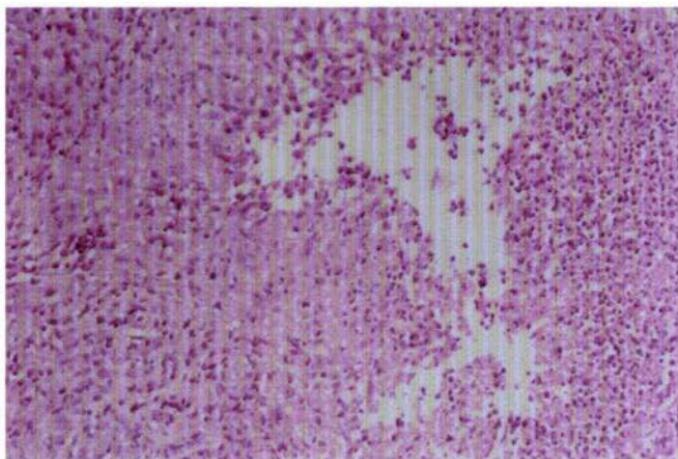


FOTO 9. Mucosa nasal con presencia de vasculitis. Proceso inflamatorio agudo y crónico, con necrosis fibrinoide extensa. (No se indentifican granulomas, la imagen es compatible con G.W). 40x.

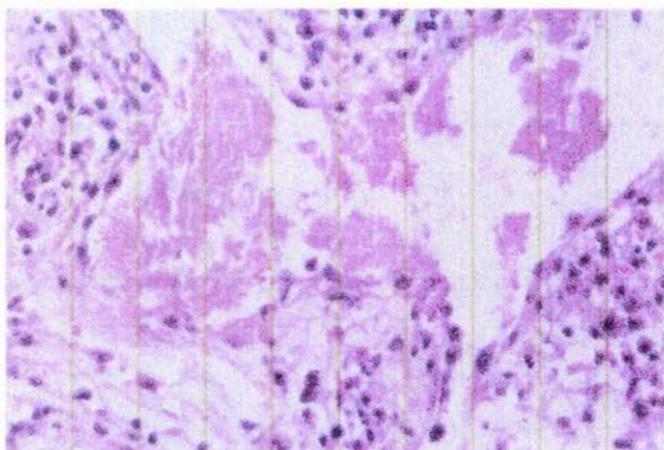


FOTO 10. Mucosa nasal con presencia de vasculitis. Proceso inflamatorio agudo y crónico, con necrosis fibrinoide extensa. (No se indentifican granulomas, la imagen es compatible con G.W). 100x.

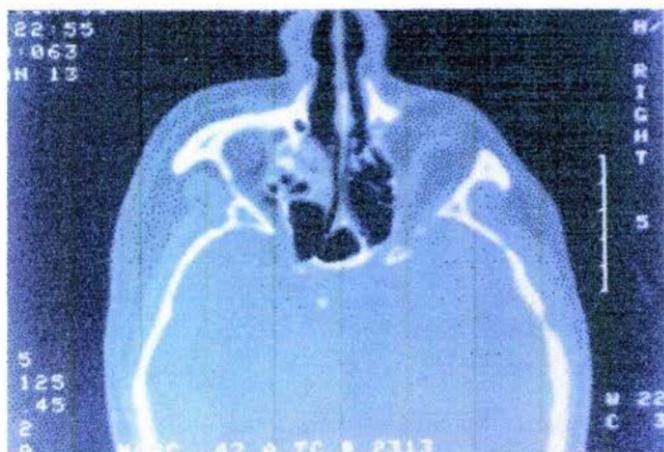


FOTO 11: Tomografía Axia Computarizada de senos paranasales, corte transversal. Se observa etmoiditis.



FOTO 12: Tomografía Axial Computarizada de senos paranasales, corte transversal. Se observan cornetes hipertrofiados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *BMJ* 1958;2:265-70.
2. Wegener F. Über generalisierte, septische efüber krankungen. *Verh Dtsch Pathol Ges.* 1936; 29: 202-10.
3. Traducción original del D.F. Wegener. *APMIS suppl* 19,98,1990.
4. Godman GC, Churo J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol.* 1954; 58: 523-553.
5. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497-527.
6. Cotch MF y cols. The epidemiology of Wegener's Granulomatosis. *A rthritis Rheum.* 1996;39(1): 87-92.
7. Hoffman GS. Wegener Granulomatosis. An Analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
8. Hollander D, Manning RT: The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1967; 67: 393-98.

9. Fauci AS, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and review of the literature. *Medicine ( Baltimore )* 1973 52: 535-61.
10. Reza MJ, y cols. Wegener's granulomatosis: long term followup of patients treated with ciclofosfamida. *Arthritis Rheum* 1975; 18:501-506.
11. Fauci AS y cols. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
12. Brandwein S, Estaille J. Wegener's granulomatosis: prospective clinical features and outcome in 13 patients. *Arch Intern Med* 1983; 143: 476-479.
13. Hoffman GS: Wegener's granulomatosis: the path traveled since 1931. *Medicine ( Baltimore)* 1995; 73: 325-329.
14. De Remeé RA. Mc Donald TJ. Aspekte zur therapie und Verlaufsbeobachtungen der Wegenerschen Granulomatose. *Medwelt* 1987;38:470-473.
15. De Remeé RA. The treatment of Wegener's Grnulomatosis with trimethoprum/Sulfamethoxazole: Illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31(8):1068-1071.

16. Reinhold-Keller E. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's Granulomatosis. Long term Outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1021-1032.
17. Langford CA. Use of a Cyclophosphamide-Induction Methotrexate-Maintenance Regimen for the Treatment of Wegener's Granulomatosis: Extended follow-up and Rate of Relapse. *Am J Med* 2003;114:463-469.
18. Coen A. Stegman, M.D. Trimethoprim-Sulamethoxazole ( Cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's Granulomatosis. *NEJM* 1996;335:16-20.
19. Kirsten de Groot. y cols. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2052-2061.
20. Guillevin L. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(12):2187-2198.
21. Langford CA. A Staged approach to the treatment of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2666-2673.

22. Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, Van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–1971.
23. Nölle B. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989;111:28-40.
24. Cohen Tervaert et al. Association between active Wegener's Granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
25. Stegeman CA. et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120: 12-17.
26. Specks U, et al. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:28-36.
27. Cohen Tervaert JW, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *LANCET* 1990;336:709-11.

28. Ropa ER, Stegeman CA, et al. Staphylococcal superantigen: a risk factor for disease reactivation in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42 ( suppl 11 ) S283.
29. De Remeé RA, et al. Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clinic. Proc* 1985;60:27-32.
30. Israel HL. Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med* 1988;148:2293-5.
31. Valeriano-Marcet J. Treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arch Intern Med* 1991;151:1649-52
32. West B.C, Wegener granulomatosis and trimethoprim-sulfamethoxazole: complete remission after a twenty-year course. *Ann Intern Med* 1987;106:840-842.
33. Axelson JA. Wegener granulomatosis and trimethoprim/sulfamethoxazole ( letter). *Ann Intern Med* 1987;107:600.
34. Boomsa MM, Stegeman CA et al. Prediction of relapse in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody level. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2025.

35. Chung JB et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1841.
36. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309-16.