

11227

47

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"

**ANÁLISIS CLÍNICO Y EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
EN 15 PACIENTES CON GRANULOMATOSIS
DE WEGENER EN EL HECMR.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. CLAUDIA VERONICA ~~MORALES~~ OCHOA

ASESOR DE TESIS

DRA. OLGA VERA LASTRA

203418



MÉXICO, D.F. MARZO



2000



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

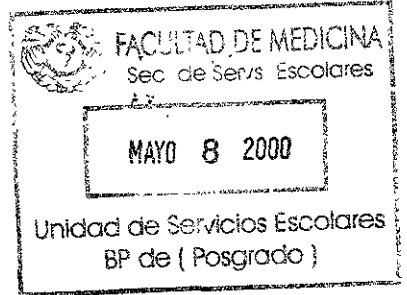
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

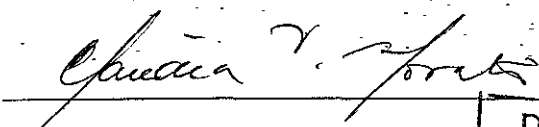
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA**



DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA.

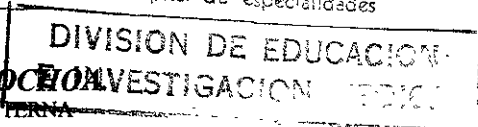


DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DRA. CLAUDIA VERONICA MORALES OCHOA
RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

hospital de especialidades



NO. DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 99-690-0032

A MI MADRE :

Por que solo con su cariño y apoyo he logrado alcanzar una meta más en mi camino.

A MI PADRE :

Quien seguro estaría orgulloso. En su memoria.

A MI PEQUEÑO ANGEL :

Por que su presencia es mi motivo para continuar siempre buscando la superación.

A NESTOR :

No solo por darme a mi pequeño Angel, sino también por su apoyo y compañía.

A NAYRA :

Quien por su amistad y apoyo incondicional me permitió superar las adversidades y salir adelante.

A LA DRA. VERA :

Por su inestimable apoyo y asesoría.

RESUMEN.

TITULO.- Análisis clínico y evaluación terapéutica en 15 pacientes con Granulomatosis de Wegener en el HECMR

OBJETIVO-. Determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Granulomatosis de Wegener, evaluar la eficacia terapéutica y complicaciones con el uso de Ciclofosfamida vía oral e IV

MATERIAL Y METODOS - Se realizó un estudio de cohortes, retrospectivo, observacional que incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener atendidos en los servicios de Reumatología y Medicina Interna de 1990 a 1998. Se dividieron posteriormente en Grupo 1 pacientes tratados con ciclofosfamida oral a dosis de 0.5-1 mg/kg/d y el Grupo 2. manejados con Ciclofosfamida IV a 1 gr/m² SC en dosis mensuales

Se utilizó estadística descriptiva y χ^2 para evaluar eficacia terapéutica

RESULTADOS - Se incluyeron 15 pacientes; 12 eran hombres (80%), con edad promedio de 47.5 años. El tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 60.26 meses (DE+85.29). Los síntomas generales se presentaron en un 80%, los oculares y renales en un 73.3% y de vías aéreas altas en 60%. Se determinaron c-ANCA en 12 pacientes estando presentes en 8 (66.6%)

Siete pacientes recibieron ciclofosfamida IV y 8 vía oral, no demostrándose diferencia estadísticamente significativa entre los que lograron remisión y recaídas. Los efectos tóxicos más frecuentes fueron las infecciones y mielotoxicidad.

CONCLUSIONES - Los síntomas generales, afección renal y ocular fueron los hallazgos predominantes. No hay diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamiento para

lograr remisión o recaídas, siendo efectiva la ciclofosfamida IV y vía oral.

PALABRAS CLAVE - Granulomatosis de Wegener Síntomas, Ciclofosfamida, Remisión.

Recaídas

SUMMARY

TITLE - Clinics analysis and therapeutics evaluation in 15 patients with Wegener's Granulomatosis in the HECMR.

OBJETIVE - To determine initial and during clinics manifestations in the Wegener's Granulomatosis, assess the therapy efficacy and complications with the use of Ciclophosphamide

MATERIAL AND METHODS.- We made a cohorts, retrospective and observational study , was included have recorded in clinics records of patients with diagnosis Wegener Granulomatosis, they was attended in the Rheumatology and Internal Medicine services from 1990 to 1998 We divided in Group 1: patients was been treated with oral ciclophosphamide dosis from 0.5-1 mg/kg/d and the Group 2 patients was been treated with IV ciclophosphamide to 1 gr/m² SC every mounth We used descriptive statistics, and χ^2 to evaluated therapy efficacy

RESULTS - We included 15 patients, twelve were man (80%), the mean age was 47.5% Time from delay in the diagnosis were 60.26 meses (DE +85.29) General sytoms were presented in a 80%, oculars and renal sytoms in 73.3% and upper airway in 60% To determined c-ANCA in 12 patients, were presented in 8 (66.6%) Seven patients receive IV ciclophosphamide and eighth oral, do not showed statistically significant difference between the patients developed remission not relapse The toxics effects more frecuent were the infections and mielotoxicity.

CONCLUSIONS - General sytoms, renal and ocular involvement was the predominant finding in these patients Do not have statistically significant difference between the two treatments to obtain remission or relapse, the pulse IV ciclophosphamide is as effective as

oral ciclophosphamide

KEY WORDS - Wegener's Granulomatosis Syntoms. Ciclophosphamide Remission,
Relapse.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1931, el Dr Heinz Klinger, describió el primer reporte de una enfermedad vasculítica sistémica, que incluía afección respiratoria y renal ¹ En 1939, el Dr Friedrich Wegener ² definió la enfermedad como una entidad clínica y patológica. La enfermedad más tarde vino a ser conocida como Granulomatosis de Wegener quedando relativamente desconocida en la literatura americana hasta 1950, cuando Godman y Churg publicaron una descripción detallada clínico-patológica de la enfermedad Esta entidad era considerada fatal, con una sobrevida de 6 meses y un índice de mortalidad de 82% a un año ³

La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante que Clásicamente involucra el tracto respiratorio alto y bajo y el riñón. Es poco común, afectando por igual a hombres y mujeres, con una prevalencia aproximada de 30 por cada 100,000 personas con una edad media de inicio a los 40 años ¹

La causa de la Granulomatosis de Wegener es desconocida Se ha sugerido la predisposición genética, reportándose en algunas series la presencia de HLA-DR1 y HLA-DQw7, sin llegarse hasta el momento a comprobarse ³ Así mismo se ha sugerido que algún agente infeccioso está involucrado en la patogénesis, sin sostenerse esta teoría ⁴ En 1985, se reportó asociación entre los Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo con patrón citoplasma c-ANCA y la Granulomatosis de Wegener y se ha visto que un 90-95% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener tienen c-ANCA positivo. Sin embargo se reporta que en ausencia de enfermedad renal activa, la sensibilidad de los c-ANCA puede ser tan baja como del 65 a 70% ⁵

Además de la afección renal y respiratoria puede encontrarse alteraciones a nivel ocular,

Síntomas musculoesqueléticos, afección de piel, sistema nervioso central y periférico, afección cardíaca, y en menor frecuencia glándulas parótidas, arteria pulmonar, mama, uretra, cervix y vagina ⁶. Pueden encontrarse además síntomas generales como fiebre, pérdida de peso que llega a exceder al 10% del peso corporal total

Se ha visto que la vasculitis es la característica prominente, y tres distintas formas histopatológicas pueden ser observadas. En una de ellas hay infiltración y destrucción de capilares, vénulas y arteriolas, siendo la lesión referida como microvasculitis o capilaritis. Otra lesión vascular más característica es la referida como vasculitis granulomatosa que involucra vasos de pequeño o mediano calibre, y finalmente una vasculitis necrotizante que involucra vasos de mediano o pequeño calibre asociado con células gigantes o inflamación granulomatosa ².

Si la Granulomatosis de Wegener no es tratada, tiene un curso rápidamente fatal con una supervivencia media de 5 meses; más del 90% de los pacientes muere dentro de los 2 años del diagnóstico ⁷. El uso de corticoesteroides con ciclofosfamida a dosis bajas diarias, puede llevar hasta en un 90% a mostrar una marcada mejoría y en un 75% una remisión completa ⁶.

El uso de este esquema de tratamiento puede causar recaídas, además de que la ciclofosfamida a largo plazo puede causar efectos tóxicos serios, incluyendo supresión medular, cistitis, cáncer de vejiga, infecciones y disfunción gonadal ⁸.

Existe un estudio en el que se ha evaluado en forma comparativa el tratamiento con ciclofosfamida intravenosa contra su administración por vía oral, utilizándose para esto ciclofosfamida en pulsos a dosis de 0.7 gr/m² SC acompañado de prednisona a dosis de 1 mg/kg/d, administrados cada 3 semanas hasta una remisión completa, durante un año;

después se incrementaron a cada 4 semanas durante 4 meses, luego a 5 semanas por 4 meses y finalmente a 6 semanas hasta discontinuar después de 2 años de tratamiento. El otro grupo a estudiar utilizó ciclofosfamida por vía oral, a dosis de 1-2 mg/kg/d hasta la remisión completa durante un año, para posteriormente disminuirse al 25% cada 4 meses hasta discontinuarse, acompañando de prednisona a la misma dosis previamente mencionada.

Con esto se observó que ambos tratamientos son efectivos en mostrar una remisión inicial, sin embargo a largo tiempo, el tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida no mantienen la remisión o previenen recaídas tan bien como la ciclofosfamida oral⁹

Se han hecho diversos estudios, comprobándose que el Metotrexate a dosis bajas semanales es una alternativa terapéutica aceptable para aquellos pacientes quienes han desarrollado serias complicaciones secundarias a toxicidad por el uso de ciclofosfamida¹³, además se ha mencionado que mantiene la remisión, observándose menor frecuencia de recaídas^{10,11}

Por otro lado en diversos estudios se ha reportado la asociación de portadores crónicos a Nivel nasal de *Staphylococcus aureus* con c-ANCA positivos en forma intermitente o persistente, y las recaídas de la Granulomatosis de Wegener, lo que sugiere, que el *S. aureus* juega un papel en la inducción de la actividad de la enfermedad (13). Por esto se ha sugerido el adicionar al tratamiento, el uso de Trimetoprim-sulfametoxazol, observándose menor incidencia en recaídas¹⁴.

Finalmente se encuentran en estudio otros agentes terapéuticos, los que aun no están autorizados para la utilización en el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener, entre los que se encuentra la Ciclosporina A, la FK-506, inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos monoclonales³

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, que incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes adultos con el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener, atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, de los servicios de Medicina Interna y Reumatología en el período comprendido de 1990 a 1998.

Mediante un cuestionario estructurado se determinaron las manifestaciones clínicas iniciales en la Granulomatosis de Wegener, así como durante su evolución, el tipo de tratamiento instalado, valorándose la respuesta terapéutica de los esquemas utilizados, el mantenimiento de la remisión, la presencia de recaídas y efectos tóxicos

Se tomaron como criterios de remisión, cuando las condiciones generales del paciente mejora, no habiendo aparición de manifestaciones nuevas de la Granulomatosis de Wegener, y que la velocidad de sedimentación globular regrese a lo normal. La estabilización o mejoramiento (parcial o total) de la función renal y otros parámetros presentes inicialmente son también necesarios. Por otro lado se consideró cuando los pacientes presentaban recaídas, cuando había presentación de una manifestación nueva sistémica mayor de la Granulomatosis de Wegener, afectándose el mismo o diferentes órganos que estaban involucrados inicialmente, o empeoramiento de los sistemas iniciales de la enfermedad.

Los grupos de estudio se dividieron en 2, el Grupo 1 cuyos pacientes con Granulomatosis de Wegener fueron manejados con Ciclofosfamida vía oral a dosis de 0.5-1 mg/kg/d, y el Grupo 2, cuyos pacientes con Granulomatosis de Wegener fueron tratados con Ciclofosfamida intravenosa en pulsos mensuales a dosis de 1 gr/m²/SC con espaciamiento

de las dosis en forma progresiva hasta su discontinuación.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, derechohabientes del IMSS, que acudan a consulta de Reumatología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, en el ciclo de 1990 a 1998, los cuales deben de tener el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener de acuerdo con los criterios de la ACR (American College of Rheumatology 1990)

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

Pacientes con otras vasculitis sistémicas como PAN (Poliarteritis nodosa), Churg Straus, pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, con glomerulopatías idiopáticas, amiloidosis y crioglobulinemias Expedientes incompletos

No existen criterios de exclusión

Se incluyeron un total de 15 pacientes en el estudio

Análisis estadístico Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia, control y dispersión estadística analítica χ^2 para valorar eficacia terapéutica

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 15 pacientes, de los cuales 12 correspondieron al sexo masculino (80%). El promedio de edad de inicio de la enfermedad fue de 41.9 años (rango de 30-53 años). El tiempo de retraso en el diagnóstico de la Granulomatosis de Wegener fue de 60.2 meses (rango de 3-264 meses), con un tiempo de evolución actual de la enfermedad de 105.53 meses (rango de 7 a 336 meses).

TABLA DE DATOS DEMOGRAFICOS.

	Promedio	DE (Desviación standart)
❖ Edad inicial	41.9 a	+ 9.14
❖ Edad actual	47.5 a	+ 9.86
❖ Tiempo retraso en Dx	60.26m	+85.29
❖ Tiempo evol. de la GW	105.5m	+34.94

G W Granulomatosis de Wegener

Los síntomas iniciales predominantes en estos pacientes fueron a nivel del tracto respiratorio alto (66.6%), síntomas generales (46.6%) y oculares (40%)

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE
❖ Vías aéreas altas	10	66.6 %
❖ Síntomas generales	7	46.6 %
❖ Oculares	6	40.0 %
❖ Pulmonares	3	20.0 %
❖ Neurológicas	2	13.3 %
❖ Urinario	1	6.6 %
❖ Otros	3	20.0 %

TABLA 2. SINTOMAS INICIALES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER DEL TRACTO RESPIRATORIO ALTO.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE
❖ Sinusitis crónica	9	90 %
❖ Epistaxis	4	40 %
❖ Rinitis	1	10 %
❖ Destrucción del tabique nasal	1	10 %
❖ Otitis crónica	1	10

TABLA 3. SINTOMAS GENERALES INICIALES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE
❖ Fiebre	6	85.7 %
❖ Ataque al edo Gral	3	42.8 %
❖ Pérdida de peso	2	28.5 %
❖ Hiporexia	1	14.2 %

TABLA 4. MANIFESTACIONES OCULARES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
❖ Conjuntivitis	4	66.6 %
❖ Uveitis	2	33.3 %
❖ Neoformación palpebral	1	16.6 %
❖ Sx Sjogren	1	16.6 %

TABLA 5. SINTOMAS PULMONARES INICIALES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
❖ Tos	3	100 %
❖ Disnea	3	100 %
❖ Expectorcación	2	66.6%
❖ Hemoptisis	1	33.3%

Durante la evolución clínica predominaron los síntomas generales (80%) encontrándose que la fiebre fue la manifestación más frecuente, siendo seguidos por los síntomas oculares, del tracto respiratorio alto y neurológicos. En las tablas 7 a 14 se hace un análisis de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontrados durante la evolución de los pacientes con Granulomatosis de Wegener.

TABLA 7 MANIFESTACIONES CLINICAS DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Síntomas generales	12	80
❖ Oculares	11	73.3
❖ Vías aéreas altas	9	60
❖ Neurológicas	9	60
❖ Pulmonares	8	53.3
❖ Dermatológicas	8	53.3
❖ Músculo-esqueléticas	8	53.3
❖ Cardíacas	5	33.3
❖ Gastrointestinales	5	33.3
❖ Genito-urinario	4	26.6

TABLA 8. SINTOMAS GENERALES DURANTE LA EVOLUCION CLÍNICA DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Fiebre	10	83.3
❖ Adinamia	9	75
❖ Astenia	7	58.3
❖ Pérdida de peso	7	58.3
❖ Anorexia	2	16.6

TABLA 9 MANIFESTACIONES OCULARES DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Conjuntivitis	7	63.6
❖ Úlceras orales	4	36.3
❖ Proptosis	3	27.27
❖ Escleritis	3	27.27
❖ Disminución de agudeza visual	3	27.27
❖ Queratoconjuntivitis	2	18.18
❖ Otros	6	54.54

❖ *Otros. Dacriocistitis, celulitis orbitaria, iridociclitis, uveitis anterior, derrames conjuntivales, Sx Sjogren*
Presentandose un caso por cada una de estas manifestaciones

TABLA 10. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL TRACTO RESPIRATORIO ALTO DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Sinusitis	8	88.8
❖ Destrucción del tabique nasal	4	44.4
❖ Epistaxis	4	44.4
❖ Otitis	3	33.3
❖ Ulceras nasales	2	22.2
❖ Otros	3	33.3

Otros: neoformación nasal, perforación timpánica, disminución de agudeza auditiva
 Se presentó un caso por cada una de estas manifestaciones

TABLA 11. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Neuropatía sensitivo-motora	8	88.8
❖ Cefalea	2	22.2
❖ Parálisis facial	2	22.2
❖ Convulsiones	1	11.1
❖ Vértigo	1	11.1
❖ EVC	1	11.1

TABLA 12. MANIFESTACIONES PULMONARES DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO. PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Tos	6	75.0
❖ Expectorcación	5	62.5
❖ Disnea	4	50.0
❖ Hemoptisis	2	25.0

TABLA 13. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DURANTE LA EVOLUCION DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

MANIFESTACIONES	NO. PACIENTES	PORCENTAJE (%)
❖ Vasculitis	5	62.5
❖ Púrpura palpable	4	50.0
❖ Úlceras	2	25.0
❖ Granulomas	1	12.5

Como se mencionó previamente se dividieron en 2 grupos de estudio. El Grupo 1 formado por 8 pacientes los que se manejaron con Ciclofosfamida por vía oral, y el Grupo 2 integrado por 7 pacientes que fueron manejados con Ciclofosfamida intravenosa en pulsos mensuales.

PACIENTES MANEJADOS CON CICLOFOSFAMIDA POR VIA ORAL.

No. Paciente	Remisión	Recaída	Tiempo de seguimiento
1	Si (3 meses)	Si (3 años)	8 años
2	Si (2 meses)	No	4 meses
3	Si (3 meses)	Si (5 meses)	7 meses
4	No	-	4 meses
5	Si (un mes)	No	4 años
6	Si (un mes)	No	5 años
7	Si (8 meses)	Si (un año)	10 años
8	Si (2 meses)	No	22 meses

La tabla anterior muestra el grupo de pacientes con Granulomatosis de Wegener que fueron manejados con ciclofosfamida por vía oral de los cuales 7 alcanzaron remisión mencionándose el tiempo en que lograron remitir. De estos, solo 3 pacientes presentaron recaídas durante el tratamiento, siendo la disminución en la Depuración de creatinina el dato clínico que definió la recaída, a excepción del paciente No 7 que además presentó alteraciones oculares. El tiempo de seguimiento establece desde que se inició el tratamiento hasta el momento actual.

PACIENTES MANEJADOS CON CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA.

No. Pacientes	Remisión	Recaída	Tiempo de seguimiento
1	Si (10 meses)	Si (1 año 4m)	8 años
2	Si (2 meses)	Si (7 meses)	4 años 8 meses
3	Si (3 meses)	Si (3 años)	8 años
4	No	--	8 meses
5	Si (un mes)	No	10 meses
6	No	--	4 meses
7	Si (un mes)	Si (10 meses)	4 años

La tabla anterior muestra el grupo de pacientes manejados con Ciclofosfamida intravenosa, de los cuales 5 pacientes alcanzaron remisión mencionándose el tiempo en que remitieron. De estos 5 pacientes solo uno no presentó recaídas durante el tratamiento. De igual manera como en la tabla anterior se menciona el tiempo de seguimiento de los pacientes desde que fueron captados para el inicio de tratamiento hasta el momento actual.

En el paciente No. 1 se determinó que recayó por presentar úlceras orales, eritrocituria, y artralgias generalizadas. El paciente No. 2 y 7 recayeron con afectación renal manifestado con disminución de la Depuración de creatinina y albuminuria. El paciente No. 3 recayó con manifestaciones de insuficiencia cardíaca y vasculitis a nivel dérmico.

REMISIONES Y RECAIDAS EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS DE WEGENER TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA VS CICLOFOSFAMIDA VIA ORAL.

	CICLOFOSFAMIDA IV	CICLOFOSFAMIDA VO	VALOR P
NO. PACIENTES	7	8	
REMISION	5	7	NS
RECAIDAS	4	3	NS

Se hace en la tabla anterior un concentrado de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que alcanzaron remisión completa y que recayeron, apreciándose que de acuerdo al valor χ^2 no existe significancia estadística entre los grupos de estudio

La alteración de laboratorio inicial más frecuente fue la anemia (80%) presentando 6 pacientes anemia leve, 3 anemia moderada y 3 anemia severa. Un 73.3% de los pacientes presentaron afección renal con disminución en la Depuración de creatinina, 46% tuvieron elevación de azoados, once (73.3%) mostraron sedimento urinario activo (eritrocituria, leucocituria, albuminuria, hemoglobinuria, y/o cilindruria). Solo en 12 pacientes se realizó determinación de c-ANCA encontrándose positividad en 8 pacientes (66.6%).

Por otro lado en 6 pacientes se hizo determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) siendo positivos en 5 de ellos, a títulos bajos.

ALTERACIONES DE LABORATORIO INICIALES EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
❖ ANEMIA	12 /15	80%
❖ VSG ACELERADA	7 /10	70%
❖ CREATININA Y UREA ELEVADAS	7 /15	46.6%
❖ DEPURACION DE CREATININA BAJA	11 /15	73.3%
❖ C-ANCA (-)	8 /12	66.6 %
❖ ANA (-)	5 /6	83.3 %
❖ SEDIMENTO URINARIO ACTIVO	11 /15	73.3%

A continuación se enumeran los efectos tóxicos secundarios al tratamiento con ambos esquemas de Ciclofosfamida, presentando similares resultados en ambos grupos, predominando los procesos infecciosos y la mielotoxicidad (20%), seguidos de toxicidad ovárica y cistitis hemorrágica (6.6%)

EFECTOS TOXICOS SEC. AL TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA

	CICLOFOSFAMIDA VO	CICLOFOSFAMIDA IV	TOTAL
❖ INFECCIONES VIRALES	1	2	3
❖ INFECCIONES BACTERIANAS	0	1	1
❖ MIELOTOXICIDAD	2	1	3
❖ INSUFICIENCIA OVARICA	1	0	1
❖ CISTITIS HEMORRAGICA	0	1	1

DISCUSION.

En este estudio se confirma que la Granulomatosis de Wegener es una enfermedad caracterizada por vasculitis necrotizante que afecta primordialmente al tracto respiratorio alto y bajo, así como a nivel renal (^{1,2,3,4}) siendo esta triada clínica la que nos orienta al diagnóstico de esta entidad

Se menciona en la literatura que la afección a nivel del tracto respiratorio alto es la manifestación inicial en un 70% de los pacientes, y como parte de su evolución clínica se encuentra en un 90%, datos similares se encontraron en nuestro estudio teniendo que se presentó como manifestación inicial en un 66.6% y como parte de la evolución clínica en un 80%

Se menciona que la sinusitis y la afección nasal son las manifestaciones más frecuentes de afección del tracto respiratorio alto, dato que concuerda con nuestros resultados, seguidos de las alteraciones a nivel orofacial y otálgicas^{1,6}.

La sinusitis puede ser una manifestación que precede por varios años (más de 20 años en el presente estudio) al resto de las manifestaciones de la Granulomatosis de Wegener

La afección pulmonar es otro apartado importante, habiendo que destacar que en reportes previos se ha encontrado como manifestación inicial de la Granulomatosis de Wegener en un 45% y en un 87% durante el curso de la enfermedad, a diferencia de los hallazgos en nuestro estudio en que tuvimos un 20% al iniciar y 53.3% durante la evolución clínica

1,2,3,4,5

La lesión renal es una de las complicaciones más graves de la Granulomatosis de Wegener y de no tratarse oportunamente, la evolución promedio a la insuficiencia renal y muerte es

de aproximadamente 5 meses. El pronóstico ha cambiado radicalmente con el tratamiento con ciclofosfamida. Se encontró en nuestro estudio que clínicamente los pacientes cursaban asintomáticos a nivel renal, pero por laboratorio en un 73.3% presentaban sedimento urinario activo y disminución en la depuración de creatinina, lo que de acuerdo a reportes previos en ocasiones es difícil determinar la frecuencia de involucro renal en la Granulomatosis de Wegener, a pesar de ello estos estudios reportan una frecuencia de afección renal en un 77 a 85%.

La afección ocular al inicio de la enfermedad en nuestro estudio se encontró en un 40% y durante la evolución en un 73.3%, a diferencia de lo reportado en la literatura con cifras al inicio de 8 a 16% y en la evolución de 28-58%, habiendo mayor involucro ocular en nuestro estudio siendo las manifestaciones clínicas muy diversas desde conjuntivitis, uveítis, úlceras corneales, proptosis, esclerítis, dacriocistitis, celulitis orbitaria, iridociclitis entre otras^{3,5,6}. Es importante señalar que la proptosis es un signo clínico que debe orientar a la búsqueda de Granulomatosis de Wegener y realizar diagnóstico diferencial con otras entidades como Enfermedad de Graves Basedow, padecimientos infiltrativos a nivel ocular como linfomas, sarcoidosis y tuberculosis entre otros.

En este estudio se observó involucro del sistema nervioso en una frecuencia mayor a lo reportado en la literatura (60% contra 15% durante la evolución de la enfermedad). La neuropatía sensitiva y motora, la afección de pares craneales y la enfermedad vascular cerebral fueron las alteraciones más comunes.

Los síntomas generales también predominaron en esta entidad a diferencia de lo descrito en la literatura, encontrándose en nuestro estudio como manifestación inicial en un 46.6% contra 23%, y durante la evolución en un 80% contra 50%⁶.

El 53% de los pacientes tienen artralgiás sin llegar a presentar una artritis deformante como en otras artropatías como la Artritis Reumatoide. Estos síntomas no tienen características especiales que permitan ayudar en el diagnóstico diferencial.

En 1982 y 1984 dos grupos de investigadores demostraron la presencia de Anticuerpos contra el componente citoplasmático de los neutrófilos (ANCA) en pacientes con glomerulonefritis segmentaria y necrozante y en pacientes con vasculitis sistémica quienes tenían características clínicas de Granulomatosis de Wegener. Se demostró la asociación de estos anticuerpos con la Granulomatosis de Wegener, reportándose una alta especificidad de ellos con este síndrome y con las fases activas de la enfermedad. En nuestro estudio se hizo determinación de c-ANCA en 12 pacientes, de los cuales 8 tuvieron positividad (66.6%) correlacionando con la actividad de la enfermedad. En 4 pacientes fueron negativos. Cabe mencionar que en 6 pacientes se hizo determinación de Ac antinucleares (ANA) siendo positivos a títulos bajos.⁷

En los inicios de la década de los 70s Fauci y Wolff desarrollaron un régimen terapéutico para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener combinado corticoesteroides con bajas dosis de ciclofosfamida oral. Más del 90% de los pacientes tratados con este régimen, experimentaron una marcada mejoría, y 75% llegaron a la remisión completa. Existen algunos estudios² que mencionan que la ciclofosfamida intravenosa a altas dosis mensuales parece ser menos efectiva que el régimen de dosis diarias vía oral, no recomendándose su uso para pacientes con manifestaciones pulmonares o renales.⁶

Existe un estudio previo similar al nuestro realizado en 1996 en Francia en que se hace una comparación entre la ciclofosfamida vía oral y vía intravenosa para investigar su efectividad en la Granulomatosis de Wegener, llegándose a la conclusión de que ambos

esquemas son efectivos en llevar a la remisión inicial y están asociados con menos efectos colaterales y baja mortalidad Sin embargo a largo tiempo la remisión no previene recaídas tan bien como la ciclofosfamida vía oral¹⁰ De acuerdo a esto, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que alcanzaron remisión, ni por otro lado en cuanto a la frecuencia de recaídas con ambos esquemas de tratamiento, quizá relacionado con el corto tiempo de seguimiento requiriéndose para mejor evaluación la vigilancia de estos pacientes con un análisis posterior.

Los efectos tóxicos asociados a la administración de ciclofosfamida más frecuentemente observados son los procesos infecciosos, principalmente de etiología viral (20%), seguidos de las bacterianas (6.6%) Otros efectos secundarios observados en este estudio son la insuficiencia ovárica y la cistitis hemorrágica (6.6%) siendo similares los hallazgos a estudios anteriores

CONCLUSIONES.

- ❖ Las manifestaciones clínicas iniciales y durante la evolución de la Granulomatosis de Wegener más frecuentes son la triada clásica distintiva de esta enfermedad afección renal y del tracto respiratorio alto y bajo, seguido de las manifestaciones oculares, neurológicas y dermatológicas.
- ❖ La sinusitis fue una de las manifestaciones características en nuestro estudio llegando a Preceder por varios años al resto de manifestaciones de la Granulomatosis de Wegener.
- ❖ La afección del sistema nervioso tuvo una mayor frecuencia de presentación en nuestro estudio, predominando la neuropatía sensitiva y motora
- ❖ La afección renal por lo general es detectada como hallazgos fortuito en los estudios de laboratorio de los pacientes con Granulomatosis de Wegener, caracterizándose por disminución en la Depuración de Creatinina y sedimento urinario activo habiéndose encontrado con una alta frecuencia en nuestro estudio (73.3%)
- ❖ Los síntomas generales predominaron en presentación en nuestro estudio tanto como síntoma inicial como durante la evolución de la enfermedad encontrándose con una frecuencia de hasta el 80% de los casos
- ❖ Las infecciones y la mielotoxicidad son las complicaciones principales secundarias al tratamiento con ciclofosfamida independientemente de la vía de administración
- ❖ La frecuencia de remisión clínica y de recaídas en los pacientes con Granulomatosis de Wegener con ambos esquemas de tratamiento es similar sin mostrar diferencias significativas estadísticamente; se consideró que no son valorables los resultados en cuanto a recaídas dado el corto tiempo de seguimiento en algunos pacientes

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- ❖ Ambos esquemas de tratamiento son efectivos en el manejo de los pacientes con Granulomatosis de Wegener

BIBLIOGRAFIA.

1. Sullivan E Wegener's Granulomatosis Seminars in Respiratory and critical care medicina 1998, 19 13-24
2. Sneller M Wegener's Granulomatosis JAMA 1995, 273. 1288-91.
3. Duna G Wegener's Granulomatosis. Rheumatic Dis Clin. North Am 1995, 21 949-76
4. DeRemee R Wegener's Granulomatosis Observations on treatment with antimicrobial agents Mayo Clin. Proc 1985,60: 27-32
5. Vera L Granulomatosis de Wegener. Análisis de 14 casos Rev Med IMSS 1992, 30 345-50
6. Hoffman G Wegener's Granulomatosis an analysis of 158 patients Ann Int Med 1992, 116 488-98
7. Keller E Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclofosfamide therapy in patients with Wegener's Granulomatosis Arthritis Rheum 1994, 37 919-24
8. Talar C Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's Granulomatosis Ann Intern Med 1996, 124 477-78
9. 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 2187-98

- 10 Groot K Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's Granulomatosis *Arthritis Rheum* 1996; 39 2052-61
- 11 Hoffman G The treatment of Wegener's Granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate *Arthritis Rheum* 1992, 35 1322-29.
- 12 Sneller M An analysis of forty two Wegener's Granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisona *Arthritis Rheum* 1995, 38 608-13
13. Stegeman C Association of Chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994, 120 12-17
- 14 Stageman C Trimethoprim - Sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's Granulomatosis *N Engl J Med* 1996, 335 16- 20

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE _____
EDAD _____ SEXO _____ SERVICIO _____
Tiempo de evolución hasta que se estableció el diagnóstico: _____
Tiempo de evolución de la enfermedad hasta el momento: _____
Síntomas iniciales _____

EVOLUCION (SI) (NO)
Síntomas generales Astenia _____ Adinamia _____ Pérdida de peso _____
Anorexia _____ Fiebre _____
Síntomas Pulmonares Tos _____ Expectoración _____ Hemoptisis _____
Disnea _____ Otros _____
Síntomas tracto aéreo superior Sinusitis _____ úlceras nasales _____ Destrucción del
tabique nasal _____ Epistaxis _____ otitis _____ rinitis _____ otros _____
Síntomas oculares Conjuntivitis _____ Proptosis _____ Dacriocistitis _____
Escleritis _____ úlceras corneales _____ estrabismo _____ disminución de la agudeza
visual _____ uveitis _____ Otros _____
Dermatológico Vasculitis _____ púrpura palpable _____ Fen Raynaud _____
nódulos _____ otros _____
Músculo-esqueléticos artralgias _____ artritis _____ mialgias _____ otros _____
Gastrointestinales úlceras orales _____ sangrado intestinal _____ nauseas y
vómito _____ dolor abdominal _____
Sistema nervioso colvulsiones _____ neuropatía sensitiva _____ neuropatía
motora _____ EVC _____ Afeción de pares craneales _____
Otros _____
Urinario Hematuria _____ síntomas urinarios _____ otros _____
Otras manifestaciones _____

LABORATORIO Y GABINETE

Hb _____ hto _____ leucocitos _____ plaquetas _____ VSG _____
Creatinina _____ Urea _____ EGO eritrociturna _____ albuminuria _____
Leucociturnia _____ cilindruria _____ hemoglobinuria _____ Depuración de
Creatinina _____ ANA _____ c-ANCA _____

VI. ANEXOS. (HOJA 2).

BIOPSIAS (A que nivel y hallazgos histopatológicos) _____

ESTUDIOS RADIOLOGICOS (Rx simple y TAC) _____

OTROS ESTUDIOS _____

ESQUEMA DE TRATAMIENTO INICIAL INSTALADO _____

TIEMPO EN QUE ALCANZA REMISION _____
RECAIDAS SI O NO (DE SER AFIRMATIVO CON QUE MANIFESTACIONES
RECAYO) _____

HUBO CAMBIO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO _____
QUE ESQUEMA SE INICIO Y RESPUESTA AL MISMO _____

ESTADO ACTUAL _____