

Granulomatosis de Wegener: estado de portador de *Staphylococcus aureus* y terapéutica combinada

RESUMEN

Se presenta una serie de cinco casos con granulomatosis de Wegener, dos mujeres y tres hombres, con edad promedio de 37 años, tiempo de evolución de la enfermedad de cinco años, presentación clínica sistémica (afección respiratoria, renal, ocular) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos; tres pacientes fueron portadores de *Staphylococcus aureus*. Todos recibieron terapia combinada con trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida durante aproximadamente 29 meses de seguimiento, excepto una mujer por gravidez. Los pacientes mostraron evolución clínica satisfactoria. Se sugiere que por sus beneficios, la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida puede ser útil como alternativa terapéutica en granulomatosis de Wegener.

SUMMARY

A series of five cases with Wegener's granulomatosis (WG) is presented: two women and three men with an average age of 37 years old, with an average time of evolution of the disease of 5 years and systemic clinical presentation (respiratory, renal and ocular affection); the ANCA were positive; three of them were carriers of *Staphylococcus aureus*. All the patients received combined therapy composed by trimethoprim-sulfamethoxazole-cyclophosphamide (TMS-CFM) during approximately 29 months of follow-up, except for a pregnant patient. The patients showed a satisfactory clinical evolution with improvement of the manifestations of the disease. We suggest that, due to its benefits, the combination of TMS-CFM can be useful as a therapeutic alternative in WG.

Introducción

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica crónica, rara, fatal, de etiología desconocida, caracterizada por vasculitis granulomatosa necrosante que produce glomerulonefritis, y si bien afecta principalmente a los órganos del tracto respiratorio, también repercute en otros.¹

La terapia convencional incluye esteroides y ciclofosfamida, con lo que se ha modificado radicalmente la evolución natural de la enfermedad. No obstante, a largo plazo los pacientes muestran recaídas frecuentes y toxicidad secundaria acentuada.²

En la búsqueda de alternativas terapéuticas se han probado diversos medicamentos, entre ellos metotrexate, azatioprina y, desde 1975, trimetoprim-sulfametoxazol,^{3,4} solos o combinados. Los mecanismos de acción de este último se desconocen, pero se han formulado dos hipótesis:

1. Tiene acción antimicrobiana, pues se piensa que el padecimiento "puede ser desencadenado por un agente infeccioso".
2. Ejerce una acción inmunosupresora. Esta última premisa parece menos probable.⁵

La idea de una etiología infecciosa como factor desencadenante o contribuyente en la granulomatosis de Wegener no es descabellada, pues se sabe que un subgrupo de pacientes son portadores nasales crónicos de *Staphylococcus aureus* y son más susceptibles a las recaídas.⁶ Más aún, la presencia de cepas de *Staphylococcus aureus* portadoras del superantígeno SAg es un factor de riesgo independiente para recaídas en granulomatosis de Wegener, lo que sugiere un efecto en la activación-reactivación de la enfermedad.⁷

Aquí se presenta una serie de cinco casos de granulomatosis de Wegener, cuatro sometidos a terapia combinada con ciclofosfamida-trimetoprim-sulfametoxazol. En tres destaca el estado de portador de *Staphylococcus aureus*.

Hernando
Cervera-Castillo,¹
Verónica
Torres-Caballero,²
Elsa Martínez-García,³
Marcela Pizaña-Serna,⁴
Francisco A.
Blanco-Favela⁵

¹Reumatólogo
e investigador asociado,
Hospital General Regional
de Zona 25

²Médico familiar,
Unidad de Medicina
Familiar 35

³Jefa del Servicio
de Patología,
Hospital General Regional
de Zona 25

⁴Reumatóloga,
Hospital General
"Belisario Domínguez",
ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez,
Chiapas, México

⁵Investigador titular,
Departamento
de Autoinmunidad,
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional,
Siglo XXI

Autores 1, 2, 3 y 5,
adscritos al
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Hernando Cervera-Castillo.
Tel.: 5797 5343.
Dirección electrónica:
cerverach@aol.com

Palabras clave

- ✓ Wegener granulomatosis
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ ciclofosfamida
- ✓ trimetoprim-sulfametoxazol

Key words

- ✓ Wegener's granulomatosis
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ cyclophosphamide
- ✓ trimethoprim-sulfamethoxazole

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 34 años, con cuadro clínico de ocho años de evolución caracterizado por poliartralgia, descarga retronal nasal purulenta con estrías de sangre, otalgia y úlceras orales y leucoeritrocituria.

Los primeros exámenes de laboratorio indicaron leucocitos de 10 800 mm³, en examen de orina eritrocitos de 6 a 8/campo, proteínas+ y cilindros granulosos. El paciente fue tratado por síndrome de Reiter con indometacina, metotrexate (7.5 a 10 mg/semana) y pulsos de trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina y tetraciclina.



Figura 1. Tomografía axial computarizada de senos paranasales, corte transversal. Se observa sinusitis maxilar con ventana maxilar y ausencia de septo nasal

Al año el paciente presentó sangrado de tubo digestivo y anemia secundaria con hemoglobina de 8.7 g/dL, por lo que el tratamiento fue suspendido, pero por la persistencia de manifestaciones clínicas, ocho meses después se retomó el metotrexate, indometacina y cursos de ciprofloxacina, tetraciclina e itraconazol. A pesar de mantener ese esquema por un año, el paciente empeoró al presentar destrucción del septo nasal, rinorrea, otorrea, hematuria, artritis, nódulos subcutáneos, afección ocular derecha (escleritis y vitreitis) y vasculitis palpable en miembros inferiores. Los exámenes de laboratorio indicaron creatinina de 2.1 mg/dL, depuración de creatinina de 17.9 mL/minuto y hemoglobina de 9.2 g/dL. Las biopsias de mucosa nasal y maxilar mostraron

lesiones compatibles con granulomatosis de Wegener, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear fueron positivos a dilución 1:16 y el cultivo de exudado faríngeo resultó positivo para *Staphylococcus aureus*. En la tomografía axial computarizada de senos paranasales y mastoides, se encontró sinusitis maxilar, etmoidal, ausencia de septo y mastoiditis izquierda (figura 1).

Se prescribió prednisona (30 mg/día), ciclosfamida intravenosa mensual (1 a 1.5 g/m² superficie corporal) y trimetoprim-sulfametoxazol (160-800 mg/día), con lo que cedió la descarga retronal nasal, se estabilizó la lesión ocular, mejoró la función renal, cedió la hematuria microscópica, la depuración de creatinina alcanzó 34 mL/minuto y la creatinina fue de 2.1 mg/dL, aunque persistió el hallazgo de *Staphylococcus aureus* en exudados faríngeos.

A pesar de la mejoría clínica, casi ocho meses después el paciente presentó dolor abdominal y sangrado de tubo digestivo, por lo que se le realizó laparotomía exploradora con la que se detectó úlcera duodenal, la cual fue resuelta. También se efectuó apendicectomía y la biopsia del apéndice cecal demostró vasculitis y granulomas (figura 2). El paciente abandonó el seguimiento por razones desconocidas.

Caso 2

Mujer de 37 años, ama de casa, con padecimiento de tres años de evolución caracterizado por sinusitis crónica, tos productiva y descarga retronal nasal mucopurulenta con estrías de sangre, anemia, hematuria microscópica y pérdida de peso de 14 kg.

En un primer intento recibió rifampicina y ampicilina como tratamiento para sinusitis maxilar, bronquitis y probable rinoescleroma, sin embargo, persistió la sintomatología respiratoria y se detectó hemoglobina de 9.5 g/dL. Posteriormente presentó hematuria microscópica y mediante cultivo faríngeo se demostró *Staphylococcus aureus*, sensible a trimetoprim-sulfametoxazol. Meses después fue hospitalizada por dificultad respiratoria aguda secundaria a espasmo laringeo, disfonía y anemia; fue tratada con broncodilatadores y 100 mg de metilprednisolona cada ocho horas, con lo que mejoró el cuadro respiratorio. La radiografía y tomografía axial computarizada

de tórax fueron normales y las radiografías de senos paranasales mostraron sinusitis maxilar. Los exámenes de laboratorio revelaron hemoglobina de 7.1 g/dL, anticuerpos antinucleares positivos a dilución 1:160, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón citoplasmático fueron positivos 1:40, la creatinina fue de 1.3 mg/dL y la depuración de creatinina, de 37.3 mL/minuto. La biopsia de mucosa nasal mostró infiltrado inflamatorio agudo y crónico purulento, con necrosis extensa que incluía vérulas, tejido de granulación y fibrosis sin granulomas (figura 3). Un nuevo cultivo faríngeo indicó *Staphylococcus aureus*. Se prescribió trimetoprim-sulfametoxazol y un broncodilatador, con lo que mejoró la obstrucción nasal, sin embargo, persistió flujo retronal purulento, conjuntivitis y anosmia, por lo que la paciente recibió 100 mg/día de ciclofosfamida oral y 160-800 mg/día de trimetoprim-sulfametoxazol. Cedió la sinusitis, la descarga retronal mucopurulenta, la conjuntivitis, la hemoglobina se elevó a 12.8 g/dL, la paciente recuperó peso, cedió la hematuria y la depuración de creatinina se incrementó a 37.2 mL/min; la radiografía de senos paranasales resultó normal y el exudado faríngeo fue negativo para *Staphylococcus aureus*.

Después de dos años y medio con el tratamiento, la paciente continuaba con 75 mg/día de ciclofosfamida combinados con trimetoprim-sulfametoxazol; la hemoglobina se mantenía con 14.5 g/dL, leucocitos de 3600 mm³ y creatinina de 1.2 mg/dL; sólo cursaba con disnea y fatiga; la radiografía de tórax era normal y los cultivos faríngeos negativos para *Staphylococcus aureus*.

Caso 3

Hombre de 46 años de edad que inició su padecimiento con otitis media izquierda, poliartralgia, conjuntivitis, sinusitis y amaurosis fugaz en ojo derecho; posteriormente desarrolló hematuria (eritrocitos 20 a 30/campo) y albuminuria+++. En los exámenes de laboratorio se identificó creatinina de 5.4 mg/dL, depuración de creatinina de 13.6 mL/min y hemoglobina de 7.4 g/dL, por lo cual el paciente recibió transfusión sanguínea. El exudado faríngeo mostró *Staphylococcus sp.*, pero el urocultivo precisó la variedad *aureus*. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

patrón citoplasmático fueron positivos a dilución 1:160; los anticuerpos antinucleares y FR también fueron positivos.

Hernando Cervera-Castillo et al.
Granulomatosis de Wegener, alternativa terapéutica

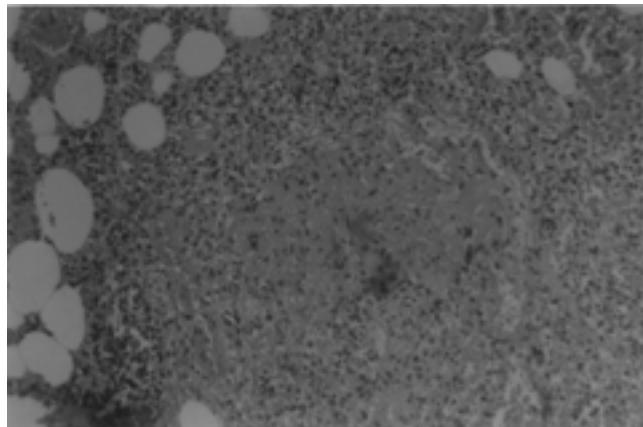


Figura 2. Biopsia de apéndice cecal que muestra infiltrado inflamatorio, vasculitis, necrosis fibrinoide y granuloma

El tratamiento inicial consistió en pulsos de metilprednisolona (1 g/24 horas por tres días consecutivos) y posteriormente con 10 mg/día de prednisona y 100 mg/día de ciclofosfamida, con el que hubo mejoría clínica. Persistió creatinina de 1.82 mg/dL, depuración de creatinina de 55 mL/minuto, sedimento urinario con albuminuria+++ y eritrocituria de 15 a 20/campo. La tomografía axial computarizada de senos paranasales mostró etmoiditis e hipertrrofia de cornetes (figura 4), por lo que al tratamiento se adicionó 160-800 mg/día de trimetoprim-sulfametoxazol. Con dicha modificación terapéutica, medio año después persistía visión borrosa en ojo derecho y artralgias, la hemoglobina era de 14.4 g/dL, creatinina de 2 mg/dL, proteinuria++ y eritrocituria de 6 a 8/campo, por lo que se incrementó la dosis de ciclofosfamida a 150 mg/día, manteniendo la combinación con trimetoprim-sulfametoxazol. A los siete meses de instaurado dicho tratamiento, la evaluación de potenciales evocados visuales era normal; los exámenes de laboratorio indicaron hemoglobina de 15.2 g/dL, proteinuria+, eritrocituria de 2 a 3/campo, creatinina de 1.47 mg/dL y depuración de creatinina de 90.1 mL/min; a la exploración física se detectó sólo manos de mecanico. El exudado faríngeo mostró *Staphylococcus aureus* y el urocultivo no indicó desarrollo.

A más de dos años, el paciente permanecía asintomático con creatinina de 0.5 mg/dL, examen general de orina normal y VSG de 15 mm/h. Por evidente mejoría se redujo la dosis a 75 mg/día deciclofosfamida y a 80/400 mg/día de trimetoprim-sulfametoxazol.

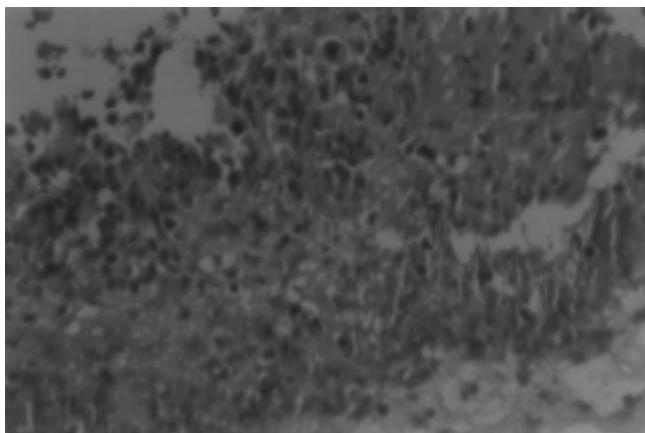


Figura 3. Biopsia de mucosa nasal con proceso inflamatorio agudo y crónico, con tejido de granulación, fibrosis, extensa necrosis y algunas vérulas con necrosis fibrinóide

odinofagia; se encontró mucosa nasal y faringe con hiperemia, por lo que se agregó 160-800 mg/día de trimetoprim-sulfametoxazol; los cultivos nasales y faríngeos resultaron negativos. Un año después de modificado el esquema terapéutico, el paciente se mantenía asintomático, con teleradiografía de tórax normal, hemoglobina de 14 g/dL, examen general de orina y creatinina normales.

Caso 5

Mujer de 27 años de edad, quien inició de manera súbita con hemoptisis masiva que derivó en síndrome anémico agudo con hemoglobina de 6 g/dL. La tomografía axial computarizada de tórax indicó infiltrado fijo reticulonodular (figura 5). Las baciloskopias en esputo resultaron negativas. La paciente fue tratada con ceftriaxona intravenosa por 14 días; fue egresada por mejoría clínica. Un mes después se le diagnosticó rinosinusitis crónica agudizada y probable nefropatía con repercusión pulmonar.

En una nueva valoración se encontró descharge retronalal con exudado blanquecino, la exploración en tórax fue normal, no se detectó edema, la tensión arterial fue de 110/70, la hemoglobina de 12 g/dL, creatinina de 1.2, FR negativo, examen general de orina con albuminuria++ y bacteriuria++. Se inició tratamiento con 160-800 mg de trimetoprim-sulfametoxazol, cada 12 horas por 10 días, que fue suspendido por amenorrea y prueba de embarazo positiva. Al mes, la paciente se encontraba asintomática, con hemoglobina de 11.7 g/dL, depuración de creatinina de 53 mL/min y creatinina de 1 mg/dL; los exudados nasal y faríngeo indicaron *Streptococcus* alfa hemolítico y el resultado de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón citoplasmático fue positiva, sin especificar la dilución. Por la nula respuesta al tratamiento, el paciente recibió radioterapia y ciclofosfamida, también con pobre respuesta. Tres años y medio después de comenzado el padecimiento, el paciente presentó atrofia óptica y exoftalmos derecho, por tal razón fue intervenido quirúrgicamente de senos paranasales con enucleación de ojo derecho; fue egresado con 75 mg/día de ciclofosfamida y 5 mg/día de prednisona.

Caso 4

Hombre de 42 años de edad, con padecimiento de cuatro años de evolución caracterizado por proptosis e hiperemia de ojo derecho y limitación para los movimientos oculares. El examen histopatológico de biopsias de órbita derecha sólo indicó proceso inflamatorio agudo y crónico. Se inició tratamiento con 75 mg/día de prednisona, a pesar del cual el proceso se extendió a senos paranasales y rinofaringe; las biopsias de estos sitios fueron compatibles con la inflamación encontrada en la órbita. La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón citoplasmático fue positiva, sin especificar la dilución. Por la nula respuesta al tratamiento, el paciente recibió radioterapia y ciclofosfamida, también con pobre respuesta. Tres años y medio después de comenzado el padecimiento, el paciente presentó atrofia óptica y exoftalmos derecho, por tal razón fue intervenido quirúrgicamente de senos paranasales con enucleación de ojo derecho; fue egresado con 75 mg/día de ciclofosfamida y 5 mg/día de prednisona.

El paciente continuaba con constipación nasal constante con repercusiones para dormir y

As las 31 semanas de gestación, la paciente presentaba disuria, tensión arterial de 110/80 mm Hg, incremento de 6 kg de peso, VSG de 57 mm/h; el examen general de orina indicó proteinuria++, eritrocitos 6 a 8/campo, bacterias++ y creatinina de 1 mg/dL; no se cuantificó hemoglobina. Al

tratamiento se adicionó 500 mg de ampicilina cada seis horas, por 10 días, y la paciente quedó en observación hasta la resolución del embarazo.

Discusión

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica grave que antes de la era de la terapia inmunosupresora tenía una mortalidad de 90 % en los dos primeros años de la enfermedad. Por más de 25 años se han establecido las bases de la terapia con esteroides y ciclofosfamida. Este manejo logró cambiar radicalmente la sobrevida de los pacientes,¹ sin embargo, la toxicidad relacionada con la terapia a largo plazo es alta e incluye principalmente malignidad (cáncer de vejiga y mielodisplasias) y procesos infecciosos (bacterianos, por microorganismos oportunistas y virales), con influencia directa de 5.5 % en la mortalidad general por granulomatosis de Wegener.²

Si bien se reconoce un efecto benéfico de la ciclofosfamida vía oral y parenteral en granulomatosis de Wegener, también se ha observado un alto porcentaje de recaídas: 17.3 y 52 %, respectivamente.⁸ Por tal razón, se ha buscado cómo evitar, por un lado, el alto porcentaje de recaídas una vez lograda la remisión y, por otro, cómo reducir la toxicidad y morbilidad relacionadas con el tratamiento. Para mantener la remisión se ha probado la monoterapia con metotrexate y trimetoprim-sulfametoxazol, logrando porcentajes de remisión de 86 y 58 %, respectivamente. A pesar de la superioridad del metotrexate para mantener la remisión, la toxicidad relacionada es dos veces mayor que la reportada para trimetoprim-sulfametoxazol.⁹ Por su parte, la superioridad de trimetoprim-sulfametoxazol comparado con placebo llega a 80 % a dos años de seguimiento, y una menor tasa de infecciones respiratorias y no respiratorias.¹⁰

Cabe mencionar que el paciente 1 fue tratado con metotrexate por considerar que presentaba síndrome de Reiter y si bien las dosis fueron bajas (7.5 y 10 mg/semana), este fármaco no mostró efecto benéfico.

La experiencia terapéutica en 701 pacientes con granulomatosis de Wegener en Estados Unidos muestra una tendencia a la combinación de diversos medicamentos, con predominio en el uso

de ciclofosfamida-prednisona (73 %) y ciclofosfamida-prednisona-trimetoprim-sulfametoxazol (19 %), si bien no se encontraron diferencias significativas en términos de mejoría clínica.¹¹ También se han reportado experiencias recientes con terapia biológica que incluyen el uso de infliximab y etanercept, agentes que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), sin embargo, aun cuando los resultados han sido aceptables, son cuestionables dado que el empleo de estos agentes se ha realizado de manera concomitante con corticosteroides e inmunosupresores, además de su alto costo.^{12,13}

Hernando Cervera-Castillo et al.
Granulomatosis de Wegener, alternativa terapéutica

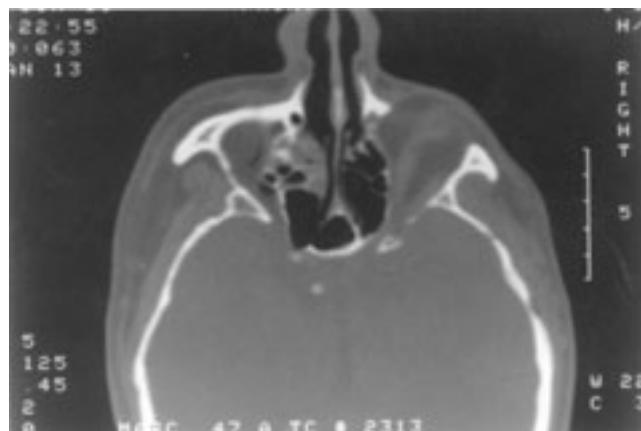


Figura 4. Tomografía axial computarizada de senos paranasales, corte transversal. Se observa etmoiditis izquierda

Consideramos que no existe en la actualidad un criterio estandarizado que guíe la combinación de fármacos para el manejo de la granulomatosis de Wegener, y es probable que los beneficios con la combinación trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida se traduzcan en disminución de los procesos infecciosos concomitantes a la terapia inmunosupresora y en el control de la superinfección por *Staphylococcus aureus*, efectos no analizados en la referida serie de 701 pacientes.^{6,11}

Nuestros cinco casos cumplen cabalmente los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990 para la clasificación de granulomatosis de Wegener,¹⁴ además de reunir cuando menos dos de tres características constantes (cuadro I):

- a) Severidad sistémica de la granulomatosis de Wegener, manifestada por afección del tracto respiratorio, daño ocular o renal, que no dejan duda para el uso de ciclofosfamida.

- b) Positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.
- c) Superinfección por *Staphylococcus aureus*.

En los casos 4 y 5, donde no se encontró *Staphylococcus aureus*, aunque existe la posibilidad de que otros tipos de agentes infecciosos estuvieran relacionados con la vasculitis asociada a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo,¹⁵ tampoco se excluye que pudieron haber sido portadores de dicha bacteria, sobre todo la paciente 5, cuya recuperación fue sorprendente en cuanto a las manifestaciones respiratorias e infiltrados pulmonares reticulonodulares, que cedieron con una cefalosporina de tercera generación, y en quien no fue posible indicar trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida debido al embarazo. En la literatura no se pudo identificar antecedente sobre la coexistencia de esta condición y granulomatosis de Wegener.¹⁶



Figura 5. Tomografía axial computarizada de pulmones, corte transversal, que muestra lesiones severas nodulares e intersticiales bilaterales

Así mismo, debe señalarse que el trimetoprim-sulfametoxazol puede no sólo limitarse al control de superinfecciones, en especial por *Staphylococcus aureus*, sino tener un efecto como inmunomodulador regulando la secreción de IL-1 y TNF- α .^{5,17}

Pensamos que la terapia combinada con trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida en granulomatosis de Wegener no se contrapone con el tratamiento de las formas graves de la enfermedad, y que no debe condicionarse el trimetoprim-sulfametoxazol como monoterapia para mantener la remisión o tratar las formas limitadas de la

granulomatosis de Wegener que "no ponen en riesgo la vida", como se ha sugerido.¹⁸

Se sabe que el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol en el tratamiento de granulomatosis de Wegener ofrece beneficios adicionales:

1. La supresión de infecciones oportunistas asociadas al uso de la ciclofosfamida, principalmente la neumonía por *P. carinii*, reportada con una frecuencia de hasta 30 % en pacientes con granulomatosis de Wegener bajo terapia con ciclofosfamida.^{8,19}
2. Tiene efecto sobre la condición de portador crónico de *Staphylococcus aureus*, relacionado con la granulomatosis de Wegener desde 1983 como el microorganismo predominantemente cultivado en nariz y senos paranasales,¹ el cual tiene un papel como factor de riesgo en la recaída en forma independiente de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.^{7,20}
3. Tiene baja toxicidad.
4. Reduce los costos de hospitalización y mejora la calidad de vida.²¹

Por lo anterior, concluimos que la respuesta clínica de la granulomatosis de Wegener a la terapia combinada con trimetoprim-sulfametoxazol-ciclofosfamida ha demostrado ser satisfactoria y bien tolerada por los enfermos aquí presentados, y se sugiere como una alternativa útil, sobre todo si se considera el estado de portador de *Staphylococcus aureus*.

Referencias

1. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-498.
3. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2000;43:1021-1032.
4. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum 2001;44:2836-2840.
5. DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfametoxazole:

Cuadro I
Características de cinco casos de granulomatosis de Wegener

Edad/ Caso sexo	Manifestaciones clínicas	Serología	Superinfección	Tiempo de evolución
1 34/M	Sinusitis, otitis, daño ocular, renal e intestinal	pANCA	<i>Staphylococcus aureus</i>	13 años
2 37/F	Sinusitis, daño renal, anemia	cANCA	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 años
3 46/M	Sinusitis, otitis, daño renal, ocular, anemia	cANCA	<i>Staphylococcus aureus</i>	4 años
4 42/M	Daño ocular (proptosis), sinusitis	cANCA	-	4 años
5 27/F	Rinosinusitis, infiltrados pulmonares fijos reticulonodulares, anemia, daño renal	pANCA	-	1 año

pANCA= anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares
cANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo citoplasmático

**Hernando
Cervera-Castillo et al.
Granulomatosis
de Wegener, alternativa
terapéutica**

- illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31:1068-1072.
- Stegeman CA, Cohen-Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, Jong PE, Kallenberg CG, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
 - Ropa ER, Stegeman CA, Bos NA, Manson WM, Arends J, Johnson WM, et al. Staphylococcal superantigens: a risk factor for disease reactivation in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42: (Suppl 11):S283.
 - Guillemin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2187-2198.
 - DeGroot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2052-2061.
 - Stegeman CA, Cohen-Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg GM. Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/335/1/16?ijkey=PYF5exIyemeA2>
 - Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309-316.
 - Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cyto-
 - plasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.
 - Stone JH, Uhfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NT, Hoffman G. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-1154.
 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
 - Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20:1010-1036.
 - Johnson MJ. Obstetric complications and rheumatic disease. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1997;23: 169-182.
 - Flores-Suárez LF. ANCAs: ¿una, dos o tres parcas? *Rev Invest Clin* 2001;53:159-173.
 - Valeriano-Marçet J, Spiera H. Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfametoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med* 1991;151:1649-1652.
 - Langford CA, Talar-Williams C, Barron K, Sneller MC. A staged approach to treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-2673.
 - Boomsma MM, Steeman CA, Oost van der L, Hermans J, Kallenberg CG, Limburg PC, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-2033.
 - Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1841-1848. **rr**