



Vasculitis: análisis de 12.683 protocolos de autopsia. Estudio de 34 casos

César Augusto Gutiérrez, María Consuelo Arévalo y Hernán Coronado, estudiantes de pregrado en Medicina; José Félix Restrepo, MD, Profesor Asistente, Mario Peña, MD, Profesor Emérito y Titular, Federico Rondón, MD, Profesor Asistente, y Antonio Iglesias Gamarra, MD, Profesor Asociado. Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

En el período correspondiente de 1954-1990 estudiamos 12.683 informes de autopsia correspondientes en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, con el objeto de analizar la mortalidad por vasculitis primarias y secundarias a enfermedades del tejido conectivo. De éstos, 34 resultaron ser vasculitis: 16 primarias y 18 secundarias (a su vez, 16 casos de lupus eritematoso sistémico, uno de artritis reumatoidea y uno de escleroderma). Los órganos más frecuentemente comprometidos fueron: piel, riñón, bazo, miocardio e hígado. 17 pacientes murieron como consecuencia directa de la vasculitis. Llama la atención la poca incidencia de vasculitis en nuestra institución. Sin embargo, para conocer la real incidencia y prevalencia de esta enfermedad, es necesario diseñar instrumentos que permitan estimar con mayor certeza la magnitud de la morbilidad de las vasculitis sistémicas entre nosotros.

SUMMARY

We studied 12.683 post-mortem reports from Hospital San Juan de Dios performed between 1954 and 1990. We wanted to know mortality rates from connective tissue primary and secondary vasculitis, 16 of which were systemic lupus erythematosus, one case of rheumatoid arthritis and one case of scleroderma. Skin, kidney and myocardial muscle were. The most affected organs only seventeen patients died directly from vasculitis. More studies have to be performed.

INTRODUCCION

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de procesos clínico-patológicos poco comunes, caracterizados por la presencia de necrosis fibrinoide asociada con un infiltrado inflamatorio de tipo agudo, crónico o granulomatoso. Estas pueden afectar a los vasos sanguíneos de cualquier órgano, sistema o región (1-3), y aparecer como una enfermedad per sé o como un síndrome secundario o inherente a diversas entidades (4,5). Incluso pueden afectar el tejido perivascular adyacente. El compromiso de los tejidos circundantes es la base estructural de las lesiones que se observan en las vasculitis cutáneas (6,7).

En sus formas secundarias, las vasculitis se asocian a procesos infecciosos (8-11), reacciones de hipersensibilidad a drogas (1,12), desórdenes linfoproliferativos, tumores malignos y desór-

denes inflamatorios o autoinmunes del tejido conectivo (6,13,14).

Las causas de las vasculitis no pueden atribuirse a factores individuales, sino que se asocian a enfermedades o a condiciones genéticas sumadas a factores precipitantes. De cualquier forma, la causa en sí permanece desconocida (6), excepto en los casos de vasculitis sépticas (15).

El mecanismo más común es el mediado por complejos inmunes, principalmente sobre vénulas poscapilares y arteriolas musculares (6,13). Luego del daño inicial sobre los vasos y el tejido adyacente, continúa la agresión por complejos inmunes (Tipo III) o incluso reacciones de hipersensibilidad (Tipo IV) (4,6,13).

Epidemiológicamente pocos son los datos que se tienen en el mundo acerca

de la verdadera incidencia de las vasculitis. En general se encuentran informes de casos específicos o series de casos en centros de referencia.

Así, con respecto a la poliarteritis nodosa (PAN), un estudio basado en criterios patológicos (16), muestra una incidencia anual de 0.7 por 100.000 con una prevalencia de 6.3 por 100.000; mientras el estudio de Minnesota (17) muestra una incidencia conjunta de casos probables y diagnosticados de 1.8 por 100.000. Los estudios indican una frecuencia mayor en hombres a razón de 2:1 con las mujeres, encontrando que todos los grupos de edad pueden ser afectados, con un pico de incidencia entre los 40-60 años (18).

En Inglaterra la tasa de incidencia anual para PAN es de 4.6 por 1'000.000 (19), mientras que la mortalidad calculada para los años 50 en la ciudad de Nueva

York fue de 1.2 -1.5 por 1'2000.000 (18). Los estudios de grandes series indican una frecuencia mayor en hombres, 1.2-2 veces más que en mujeres. Aunque la PAN puede presentarse en niños y jóvenes, éstos estudios muestran que el promedio de edad de los diagnósticos está entre los 40 y los 50 años; y además que la enfermedad se presenta en todos los grupos raciales (20,21).

Las vasculitis granulomatosas cuya principal expresión es la granulomatosis de Wegener, muestran según el estudio de Minnesota (17) un estimado de 0.4 casos por 100.000 en la población general, en un intervalo de edad entre tres meses y 75 años, en el cual el pico de incidencia está entre la cuarta y quinta décadas (22,23). Otros estudios muestran que la enfermedad afecta en mayor proporción a hombres a razón de 2:1 ó 3:1 sobre las mujeres, y concuerdan al afirmar que el pico de edad para el diagnóstico se ubica en los 44 años (7,24-26). Sin embargo, el grupo de Cotch y cols (27), encontró en su estudio recientemente publicado, cifras de prevalencia de aproximadamente 3.0 por 100.000 y de mortalidad entre 0.8 y 1.0 por millón para esta entidad. Indican además que la enfermedad en los Estados Unidos afecta en igual proporción a hombres y mujeres; y concuerdan en que la mayor incidencia se presenta entre los 40 y 60 años de edad, afectando en más del 70% a pacientes caucásicos.

En el análisis de los CD-ROM del Medline en el periodo comprendido entre 1954 hasta 1995, se observó que los estudios epidemiológicos de vasculitis son poco frecuentes y el LILAC tampoco mostró datos sobre la frecuencia de vasculitis en Latinoamérica. Por estas razones decidimos realizar este estudio en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) en Bogotá para observar la prevalencia de vasculitis primarias y secundarias en éste centro de referencia, ya que en

Colombia no existen registros de éste tipo de enfermedades.

Los objetivos de este trabajo fueron: analizar la mortalidad por vasculitis primarias y secundarias a enfermedades del tejido conectivo, entre 1954 y 1990; obtener datos epidemiológicos que puedan determinar nuevos estudios sobre estas enfermedades en nuestro país; investigar la causa de muerte y determinar su relación con vasculitis; comprobar la importancia de las autopsias (estudios anatómopatológicos) como base para investigaciones posteriores y determinar si entre las causas de muerte se encuentran factores de co-morbilidad relacionados con el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo y descriptivo en el cual se revisaron 12.683 protocolos de autopsia del archivo de la Unidad de Patología del HSJD, Universidad Nacional de Colombia, entre 1954 y 1990, seleccionando los casos que tuvieran los siguientes diagnósticos en el estudio histopatológico de autopsia: vasculitis primarias y vasculitis secundarias a enfermedades del tejido conectivo. No se estudiaron los casos de vasculitis séptica, objeto de otro estudio.

En el registro de la Unidad de Patología se consignan aquellos diagnósticos que mejor explican la patología del paciente y son estos los que sirven como índice general para facilitar la búsqueda de casos. La información de cada protocolo se recopiló en forma estandarizada en un formato diseñado con base en los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para cada una de las vasculitis tomadas en cuenta. Se compararon diferentes variables tales como sexo, edad, procedencia, motivo de consulta, síntomas, diagnóstico de ingreso, estudios clínicos realizados, tratamiento y en el informe de autopsia

los órganos afectados, los hallazgos microscópicos y la causa de muerte.

RESULTADOS

De los 12.683 protocolos de autopsia revisados, 34 (24 mujeres, 10 hombres) tenían como diagnóstico histopatológico vasculitis, de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology. 16 casos correspondían a vasculitis primarias lo cual representa el 0.12% y 18 a vasculitis secundarias que representan el 0.14% para un total de 0.26% de las autopsias; lo cual sugiere una frecuencia muy baja para la enfermedad (Tabla 1).

El promedio de edad fue de 38 años en un intervalo entre 16 y 78 años. En cuanto al diagnóstico de ingreso sólo se encontró registro en 29 de los 34 casos de los cuales ocho correspondían a lupus eritematoso sistémico (LES) (27.6%), tres casos a tuberculosis (TBC) pulmonar (10.3%) y el resto tenían diagnósticos varios, no relacionados con la vasculitis diagnosticada en estudios de necropsia.

Tabla 1. Tipos de vasculitis.

Diagnósticos definitivos	# casos
<i>Vasculitis primarias</i>	16
PAN	10
Poliarteritis microscópica	2
No clasificada*	2
Vasculitis aislada del S.N.C.	1
Granulomatosis de Wegener	1
<i>Vasculitis secundarias</i>	18
LES	16
Artritis reumatoidea	1
Esclerodermia	1

* Los protocolos no aportan la información suficiente para clasificarlas dentro de algún tipo de vasculitis específica.

Doce de estos pacientes presentaron bronconeumonía, de los cuales seis casos correspondían a PAN, cuatro a LES, uno a esclerodermia y uno a granulomatosis de Wegener.

Los motivos de consulta más frecuentes fueron: malestar general, artralgias y fiebre (Tabla 2).

Tabla 2. Motivos de consulta.

Signo/síntoma	# casos
Malestar general	22
Artralgias	17
Fiebre	13
Tos productiva	12
Hepatomegalia	12
Cefalea	9
Debilidad muscular	8
Esplenomegalia	7
Mialgia	7
Soplos	6
Hemoptisis	6
Hematemesis	5
Fotosensibilidad	5
Erupción máculo-papular	4
Transtorno agudeza visual	4
Angina de pecho	4

Los principales órganos afectados fueron: piel, riñón, bazo, miocardio e hígado (Tabla 3), destacándose como principales hallazgos microscópicos del estudio anátomo-patológico necrosis de la capa media en arterias de mediano y pequeño calibre y vasculitis, y otras lesiones como degeneración fibrinoide de arteriolas, engrosamiento de las capas media e íntima de medianos y pequeños vasos.

Tabla 3. Organos afectados.

Organos afectados	# casos
Piel	14
Riñón	14
Bazo	11
Miocardio	10
Hígado	10

Dentro de las causas de muerte se encontraron trece casos con insuficiencia renal crónica secundaria a: PAN (ocho), LES (cuatro) y granulomatosis de Wegener (uno); cuatro casos con hipertensión endocraneana (dos secundarias a PAN, uno por vasculitis aislada del SNC y uno a LES) y 17 casos con causas de muerte varias (Tabla 4).

Tabla 4. Causas de muerte.

Causas de muerte	#	*
Insuficiencia renal crónica	13	13
Hipertensión endocraneana	4	2
Bronconeumonía	4	-
Infarto agudo de miocardio	2	-
Insuficiencia cardíaca congestiva	2	-
Tromboembolismo pulmonar	1	-
Tuberculosis	1	-
Carcinoma gástrico	1	-
Desnutrición severa	1	-
Peritonitis	1	1
Broncoaspiración	1	-
Criptococosis cerebral	1	-
Shock cardiogénico	1	-
Indeterminada	1	-
Total	34	16

Número total de muertes.

* Número de muertes causadas por vasculitis.

Con respecto a los 10 casos de PAN, se encontró que seis eran hombres y cuatro eran mujeres, demostrando una razón de 1,5:1 en la ocurrencia de la enfermedad. Los motivos de consulta más comunes para esta entidad fueron artralgias y mialgias (60%), lesiones en piel (50%) caracterizadas como petequias, úlceras, eritema y en dos casos fenómeno de Raynaud; y fiebre (40%). Como ya se mencionó la causa

de muerte más frecuente fue la insuficiencia renal crónica (80%) secundaria al compromiso renal de la enfermedad y un 20% correspondiente a hipertensión endocraneana. Histopatológicamente se demostró el compromiso renal por PAN en estos ocho casos y las lesiones bien definidas en piel en cuatro casos, presentando uno de ellos lesiones de paniculitis nodular.

Los dos casos de poliarteritis microscópica presentan compromiso de arterias y venas de pequeño calibre y arteriolas y vénulas en riñón, bazo, miocardio, intestino e incluso piel. El otro caso corresponde a una vasculitis de arterias cerebrales en la cual no se pudo definir si es secundaria a un proceso infeccioso micótico o a un proceso autoinmune.

El caso relacionado con artritis reumatoidea, presenta criterios para el diagnóstico de la enfermedad pero al mismo tiempo la histopatología muestra un compromiso muy severo por vasculitis sistémica, lo que simula PAN clásica.

El único caso de granulomatosis de

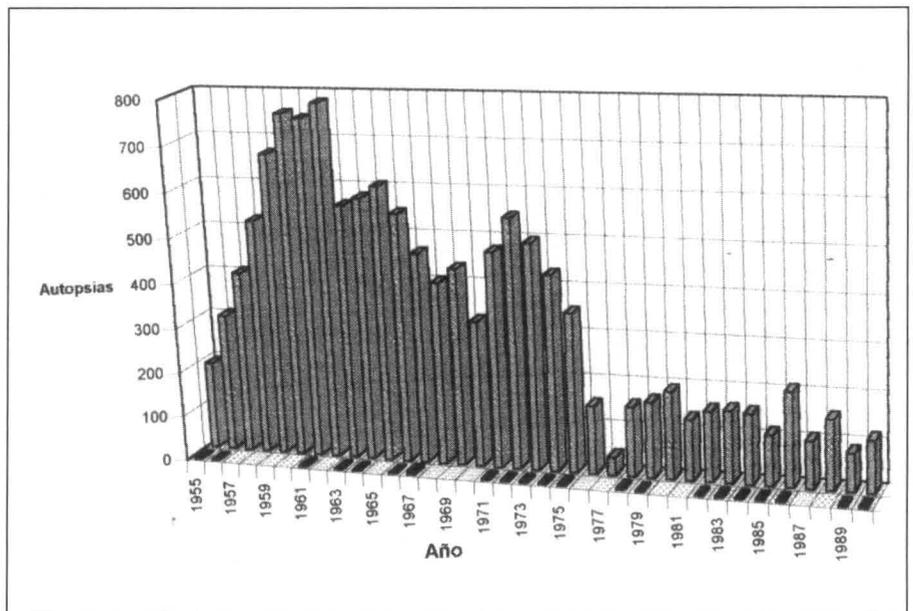


Figura 1. Distribución de autopsias por año. Análisis de 12.683 protocolos.

Wegener, presenta el cuadro clínico e histopatológico clásico, comprometiendo pulmón, riñón y cerebro.

En los 16 casos documentados de LES (14 mujeres, dos hombres) el compromiso por lesiones de vasculitis se encontró en piel (62,5%), riñón (31%), miocardio (31%), músculo estriado (25%), cerebro (12,5%). Para este grupo de pacientes el promedio de edad fue 28,7 años con un intervalo entre 16 y 45 años.

Dentro de este estudio, los años en los que se detectó mayor incidencia de la enfermedad fueron 1967 y 1978, aproximadamente un caso por cada 60 autopsias.

DISCUSION

En este estudio se observa que el grupo de las vasculitis sistémicas se presenta con una frecuencia muy baja con relación al total de protocolos de autopsia revisados y teniendo en cuenta el hecho de que nuestro hospital es el centro de referencia más importante del país determinado para este caso por poseer el archivo más grande de estudios completos de necropsias, sugerimos que la frecuencia de diagnósticos en nuestro medio también es baja. Estos resultados, aún cuando no pueden extrapolarse a cifras de incidencia, prevalencia o mortalidad ya que no fue posible compararlos con el total de fallecimientos y el total de admisiones en el hospital en los años respectivos, concuerdan con los estudios realizados en los Estados Unidos (16-18,20,21) y Europa (19) los cuales también muestran frecuencias muy bajas.

En esta serie, la frecuencia de los órganos afectados por PAN es similar a la que se menciona en la literatura. El compromiso renal se encuentra alrededor de 70-80% según nuestro estudio al igual que otras publicaciones (28-31). En contraste, la

piel se encontró afectada en 40% de los pacientes, mientras que para otros autores (32-34) el compromiso de la piel está cercano a 20%. Asimismo, en la clínica se observa que la fiebre (50%), las artralgiyas y las mialgiyas (64%) (1,13,14,28,31-33) son los motivos más frecuentes de consulta y en nuestro estudio los datos son similares. El promedio de edad para esta entidad en nuestro estudio fue 49.5 años con un intervalo entre 30 y 78, muy similar a los datos de otras publicaciones (17,18,20,22).

La poliarteritis microscópica es una enfermedad que aún no ha sido descrita en nuestro país, sin embargo los dos casos considerados en este estudio reúnen los criterios del ACR (35), por lo que consideramos necesario el diseño de un estudio que permita determinar la real incidencia de esta entidad en nuestro medio.

Se observa que dentro de las causas de muerte de los pacientes, sólo 53% fueron consecuencia directa de las vasculitis, principalmente la insuficiencia renal crónica tanto en PAN como en LES. Este último grupo de pacientes tenía compromiso renal tanto por la vasculitis como por los cambios histopatológicos clásicos de glomerulonefritis o nefritis que se observan en la enfermedad. En otros pacientes (26%) el fallecimiento se produjo por complicaciones de la enfermedad de base como insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a hipertensión, déficits neurológicos, mayor susceptibilidad a infecciones. Los demás pacientes desarrollaron procesos no relacionados con la enfermedad.

De acuerdo con Peña (36), quien realizó un estudio prospectivo sobre 1.500 pacientes con artritis reumatoidea y en el que sólo encontró seis casos con vasculitis reumatoide y el único caso en este estudio de mortalidad por vasculitis reumatoidea, se puede sugerir que la prevalencia de vasculitis reumatoidea

en nuestro medio es bastante baja. La incidencia para vasculitis reumatoidea sistémica ha sido calculada por Scott (37) en la década de 1970 en seis por millón, mientras que otros autores (38-40) sugieren que el riesgo de vasculitis sistémica en la población con enfermedad reumatoidea es mayor en hombres (1:9) que en mujeres (1:38).

Tal como se citó en la introducción, los datos epidemiológicos que se encuentran sobre las vasculitis, se obtienen de estudios realizados en centros de referencia de tercer nivel en los cuales, la población que se incluye no es estable ni homogénea desde el punto de vista étnico y en algunos casos es muy pequeña. Los resultados de estos estudios proporcionan cifras de incidencia y prevalencia menores que las encontradas por Watts y cols (41,42) quienes incluyeron una población estable y homogénea de 414.000 habitantes adultos de una región con un solo hospital de referencia en un período de seis años. En este estudio se destacan la incidencia global de vasculitis sistémicas (excluyendo arteritis de células gigantes) calculada en 39 por millón, granulomatosis de Wegener 8.5 por millón, vasculitis reumatoidea 12.5 por millón y LES 3.6 por millón. Además, este estudio no encontró casos de PAN clásica definida bajo los criterios del ACR en contraste con un elevado número de casos de granulomatosis de Wegener. Siendo este el único estudio con las características citadas que se encuentra en la literatura, los autores proponen que el aumento en la incidencia podría atribuirse al mayor conocimiento que se tiene acerca de estas enfermedades asociado con nuevos y más específicos métodos diagnósticos, lo que está de acuerdo con lo observado en nuestra serie. El estudio sugiere, en congruencia con otros autores (43-46), que la PAN se encuentra con mayor frecuencia en áreas endémicas para Hepatitis B.

En la literatura se encuentran series

similares en cuanto a los hallazgos histopatológicos presentados en este estudio y concuerdan al afirmar que son éstos los criterios más significativos en el diagnóstico de estas enfermedades (1,3,6,13,14,28,32,47-49).

Llama la atención que a partir de 1979 hay una marcada reducción en la ejecución de autopsias en el HSJD, posiblemente por el advenimiento de mayores requisitos de tipo legal y a que el conocimiento de estas enfermedades en nuestro centro ha ido aumentando, con lo cual se han llegado a tener diagnósticos más acertados y se ofrecen tratamientos más específicos, disminuyendo así la morbi-mortalidad en contraste con los protocolos analizados en años anteriores, donde se encontraron autopsias de pacientes fallecidos sin diagnóstico y por tanto sin tratamiento. En forma arbitraria al subdividir el estudio en dos períodos: desde 1955 hasta 1972 se encontraron 16 casos con vasculitis, y entre 1972 y 1990 18 casos. Es de anotar que en el segundo período se lograron más diagnósticos aúncuando el número de autopsias realizadas es evidentemente menor (Figura 1).

Por el hecho de no encontrar la información completa en los protocolos de autopsia, en nuestra serie no se puede

concluir si la aplicación de tratamientos tuvo alguna influencia sobre la causa de muerte de los pacientes. A pesar de esto, son éstos estudios de histopatología, la fuente más confiable en cuanto al diagnóstico definitivo de los pacientes, ya que se demostró que los diagnósticos clínicos solamente se correlacionaron con el proceso vasculítico, a través del diagnóstico de LES (ocho casos). Con esto se observa que hasta 1990 las vasculitis no eran fácilmente diagnosticadas, bien fuera por falta de sospecha clínica, dificultad en el seguimiento de los pacientes o por la falta de criterios unificados en la tipificación de las enfermedades, pese a que pudieran presentarse con sus manifestaciones clínicas típicas. Además muchos casos se pierden porque los pacientes no consultan o se les realiza un diagnóstico equivocado o pueden ser tratados ambulatoriamente con esquemas que los llevan a una mejoría parcial, o estudiados independientemente en diferentes especialidades sin integrar un equipo interdisciplinario que facilite el diagnóstico de la enfermedad.

En apoyo de lo anterior, al analizar los datos de mortalidad en el informe del Instituto Nacional de Salud (50) para diferentes grupos de entidades como hipertensión arterial, enfermedad cerebro-vascular, enfermedades de

arterias y vasos capilares, trombosis y embolias y muchos otros; en ninguno de los grupos se consideran las vasculitis como causas de muerte en Colombia, demostrando el poco conocimiento que en nuestro medio se tiene de estas enfermedades.

Al no encontrarse en este estudio casos de arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Churg-Strauss y pocos casos de PAN, PAN microscópica, granulomatosis de Wegener y vasculitis secundarias es necesario diseñar instrumentos que permitan estimar con mayor certeza la magnitud de la morbilidad de las vasculitis sistémicas entre nosotros, lo cual sólo puede realizarse en hospitales o centros donde exista un control de banco de datos y de interés epidemiológico.

AGRADECIMIENTOS

Departamento de Patología, HSJD, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia: Dra. Susana de Onatra (Directora), Dr Benito Serrano (Coordinador Académico) y colaboradores. Dr. Rodrigo Pardo, Profesor Asociado, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, en la revisión y sugerencias en los datos epidemiológicos. José Guillermo Forero, Edgar Alberto Hernández, estudiantes de pregrado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, en la revisión de los protocolos de autopsia y bibliografía.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Fauci AS, Dale DD, Katz P.** The spectrum vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic consideration. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676.
2. **Velosa JA.** Vasculitis: a nephrologist's overview. *Netherlands J Med* 1990; 36: 95-102.
3. **Lie JT.** Diagnostic Histopathology of Major Systemic and Pulmonary Vasculitic Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 269-292.
4. **Tosca N, Stratigos J.** Possible pathogenetic mechanisms in Allergic cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 1988; 27: 291-297.
5. **Iglesias A, Salazar M, Egea E, Vásquez G, Valle R.** Análisis histórico de las vasculitis, su clasificación y propuesta para su entendimiento. *Biomédica* 1993; 3: 32-50.
6. **Gibson L, Daniel Su W.** Cutaneous Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 309-326.
7. **Hoffman G.** Vasculitis syndromes. *Curr Opinion Rheumatol* 1994; 6: 1-2.
8. **Levo V, Beck A, Petter H.** Association between hepatitis B virus and esencial mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 1501-1504.
9. **Sergent JS, Christian CC.** Necrotizing vasculitis after acute serous otitis media. *Ann Intern Med* 1980; 56: 412-416.
10. **Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL, Gocke DJ.** Vasculitis with hepatitis B antigenemia, Long term observation in nine patients. *Medicine* 1976; 55: 1-18.
11. **Marcellin P, Descamps V, Martinot-Pergnoux M.** Cryoglobulinemia with vasculitis associated with Hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 272-277.
12. **Citron BP, Lloyd M.** Necrotizing angitis associated with drug abuse. *N Engl J Med* 1973; 283: 1003-1006.
13. **Sánchez NP, VanHale HM, Daniel Su WP.** Clinical and Histopathologic

- Spectrum of Necrotizing Vasculitis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-224.
14. **Mandell B, Hoffman Gary.** Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 409-441.
 15. **Zuñiga LR, Charry M, Saaibi DL, Palma LF, Ricaurte O, Restrepo JF, Peña M, Rondón F, Iglesias A.** Septic vasculitis, risk factors and histopathology findings at autopsies. *Arthritis Rheum* 1995; 39 (Suppl); Abs 1429 S 391.
 16. **Kurland LT, Hauser WA, Ferguson RH.** Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minnesota, 1.951 through 1.967, with special reference to systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 649-663.
 17. **Kurland LT, Chuang TY, Hunder G.** The epidemiology of sistemic arteritis. In: Lawrence RC, Shulman LE (eds). *The Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. New York: Gower, 1984; 196-205.
 18. **Conn D.** Polyarteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 341-349.
 19. **Masi AT.** Population studies in rheumatic disease. *Annu Rev Med* 1967; 18: 185.
 20. **Scott DG, Watts RA.** Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 897-899.
 21. **Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J.** Systemic vasculitis in the 1980s...is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond* 1991; 24: 284-288.
 22. **Michet C.** Epidemiology of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 261-270.
 23. **Fauci AS, Wolff SM.** Wegener's granulomatosis. Studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52: 535.
 24. **Gibson L.** Granulomatous Vasculitides and the skin. *Dermatologic Clinics* 1990; 8: 335-345.
 25. **Hoffman G.** Wegener's granulomatosis. *Current Opinion in Rheumatol* 1993; 5: 11-17.
 26. **Hong Chung.** Cutaneous manifestations of Wegener Granulomatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 175-82.
 27. **Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, et al.** The epidemiology of Wegener's granulomatosis. *Arth Rheum* 1996; 39: 87-92.
 28. **Cupps TR, Fauci AS.** The vasculitides. En: Smith LH eds. *Major problems in internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders. XXI: 1-211, 1981.
 29. **Cloud WM, Boss EG Jr.** Small Vessel arterial aneurysms of the Kidney. *JAMA* 1971; 216: 2018.
 30. **Dornfeld L, Carey TS.** Polyarteritis and Intarrenal renal artery aneurysms. *JAMA* 1971; 215: 1950-1962.
 31. **Castañeda L.** Vasculitis: cuadro clínico. En: Vidal L ed. *Bases y principios en reumatología*. Perú: Fondo Boehringer-Ingelheim. 1993; 99-124.
 32. **Iglesias A, Escandón J, Chalem F, Molina J.** Vasculitis necrosantes. En: Molina J ed. *Reumatología*. Editorial CIB. 3a. ed., 1988; 332-344.
 33. **Fauci A.** Síndromes de vasculitis. En: Harrison ed. *Principios de Medicina Interna*. Interamericana McGraw-Hill. 12 ed., 1991; 1688-1697.
 34. **Marqués J.** Tratado de enfermedades reumáticas JIMS Eds. Barcelona, 1991; 1230-1265.
 35. **Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 10888-93.
 36. **Peña M.** Artritis Reumatoide. Estudio de 1500 pacientes. Experiencia personal. En prensa.
 37. **Scott DGI.** MD Thesis. Bristol University, 1981.
 38. **Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ et al.** Mortality and survival in rheumatoid arthritis: A25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 363-369.
 39. **Vollertsen RS, Conn DL.** Vasculitis associated with Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 445-461.
 40. **Vollertsen RS, Conn DL, Cohen RD.** Rheumatoid vasculitis: Survival and Associated Risk factors. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108-1113.
 41. **Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI.** Epidemiology of Sistemyc Vasculitis: Changing Incidence or Definition? *Seminars in Arthritis and Rheum*. 1995; 25: 28-34.
 42. **Watts RA, Luqmani RA, Carruthers DM.** Systemic rheumatoid vasculitis (SRV) -A persistent problem. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 371.
 43. **Fortin P, Larson M, Watters A et al.** Prognostic factors in systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group. A review of 45 cases. *J Rheumatol* 1995; 22: 78-84.
 44. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al.** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: A prospective study with long-term observation of 41 patients. Baltimore. *Medicine* 1995; 74: 238-253.
 45. **Sack M, Cassidy JT, Bole GG.** Prognostic factors in polyarteritis. *J Rheumatol* 1975; 2: 411-420.
 46. **Mc Mahon BJ, Heyward WL, Templin DW.** Hepatitis B associated polyarteritis nodosa in Alaskan eskimos: Clinical and epidemiological features and long term follow up. *Hepatology* 1989; 9: 97-101.
 47. **Smoller B, Bradfield J.** The natural history of vasculitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 84-99.
 48. **Suzuki A, Ohosone Y, Obana M et al.** Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 33-36.
 49. **Mundinger A, Pumpe K, Beck A et al.** Renal mycroaneurisms in necrotizing vasculitis- incidence in autopsy and clinical value. *Vasa* 1990; 19: 223-228.
 50. **Pabón A.** La mortalidad en Colombia 1953-1991. Frecuencias por edad, sexo y causa de defunción. Bogotá: Imprenta del Instituto Nacional de Salud. Septiembre del 1993.