

Epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias en una Población Latinoamericana

A. Sánchez Torres, E. Acevedo Vásquez, C. Sánchez Schwartz, C. Pastor Asurza, R. Perich Campos, J. Alfaro Lozano, M. Cucho Venegas, C. Gutiérrez Villafuerte, R. Gamboa Cárdenas
Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Asistencial Almenara. ESSALUD, Lima. Perú. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Resumen

Objetivo: Evaluar la epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias (VSP), Poliangeítis Microscópica (MPA), Granulomatosis de Wegener (GW), Poliarteritis Nodosa (PAN) y Síndrome de Churg-Strauss (SCS) en una población latinoamericana bien definida. **Métodos:** Entre enero de 1990 y diciembre de 2004 se registraron todos los casos de estas VSP identificados en una población de 930.306 personas mayores de 15 años asignadas a la Red Asistencial del Hospital Almenara (nueve hospitales en 20 distritos de la ciudad de Lima). Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a las definiciones de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill. **Resultados:** Se identificaron 72 pacientes con VSP (56 MPA, 7 GW, 7 PAN y 2 SCS), 49 mujeres y 23 varones, con promedio de edad $56,42 \pm 13,77$ años. La incidencia anual de VSP entre 1990-2004 fue 5,16/millón (95% IC 5,12-5,20). Fue mayor en mujeres 6,98/millón (95% IC 6,91-7,05) que en varones 3,32/millón (95% IC 5,12-5,20) y en pacientes ≥ 50 años que < 50 años (13,96/millón vs 1,96/millón). La incidencia de MPA fue 4,01/millón (95% IC 3,97-4,05), de GW 0,50/millón (95% IC 0,49-0,51), de PAN 0,5/millón (95% IC 0,49-0,51) y de SCS 0,14/millón (95% IC 0,13-0,15). Por quinquenios la incidencia de VSP fue 3,44/

millón (95% IC 3,40-3,48) entre 1990-1994; 4,73/millón (95% IC 4,69-4,77) entre 1995-1999 y 7,31/millón (95% IC 7,26-7,36) entre 2000-2004.

Conclusiones: En nuestros pacientes la MPA es la más común de las VSP. GW, PAN y SCS son poco frecuentes. La incidencia de estas VSP es mayor en mujeres y se incrementa con la edad. La incidencia de VSP ha aumentado progresivamente a través de los años.

INTRODUCCION

Vasculitis es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, los hallazgos clínicos y patológicos que producen son variables y dependen del sitio y tipo de vaso sanguíneo afectados.^{1,2}

Estas condiciones tienen con frecuencia manifestaciones clínicas y patológicas sobrepuestas, lo que en ocasiones hace difícil llegar a un diagnóstico preciso³ y ha impedido el desarrollo de un sistema de clasificación universalmente aceptado.^{1,4} Los últimos esquemas de clasificación se desarrollaron basándose en los hallazgos histopatológicos, en especial el tamaño del vaso comprometido principalmente.^{5,6}

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) desarrolló criterios de clasificación para varios tipos de vasculitis, pero no se contempló en ésta a la Poliangeítis Microscópica (MPA);⁶ estos pacientes se reconocieron como un subgrupo de Poliarteritis Nodosa (PAN) denominado Poliarteritis Microscópica. En la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), en 1994, se establecieron definiciones para la nomenclatura de diferentes vasculitis sistémicas, específicamente se diferenció la definición de PAN y MPA.^{7,8}

Correspondencia a:

Dr. Alfredo Anibal Sánchez Torres. Médico Reumatólogo. Servicio de Reumatología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Asistencial Almenara. Av. Grau N° 800, La Victoria, Lima 13. Lima-Perú. Teléfono: 3242983 Anexo 4444 o 4090.
E-mail: asanchez151@yahoo.com, asanchez151@hotmail.com

Estas clasificaciones, a pesar de sus limitaciones, han permitido que sea posible la realización de estudios epidemiológicos y su comparación entre los distintos grupos de estudio de vasculitis.

Las Vasculitis Sistémicas Primarias (VSP) son un grupo de condiciones que comprometen vasos de pequeño y mediano calibre y están asociados con los Anticuerpos Anticitoplasma del Neutrófilo (ANCA). Por convención se consideran: MPA, Granulomatosis de Wegener (GW) y Síndrome de Churg-Strauss (SCS). La Poliarteritis Nodosa clásica es considerada frecuentemente como parte de este grupo debido a que compromete vasos de similar tamaño, pero no está asociada a ANCA.

Los mecanismos patogénicos de las VSP están siendo investigados, y el descubrimiento de los ANCA ha contribuido a un incremento en el reconocimiento de estas enfermedades.⁹

Los principales estudios epidemiológicos de VSP han sido realizados en Europa; sus resultados muestran diferencias por latitudes, encontrándose que la Granulomatosis de Wegener es más frecuente en ciudades del Norte y Poliangeítis Microscópica en el Sur de Europa.¹⁰ Estos estudios provienen principalmente de Inglaterra, Noruega, Alemania, España y Francia y describen una incidencia total de VSP de aproximadamente entre 10 a 20/millón. En estas poblaciones las VSP son ligeramente más comunes en varones y la incidencia aumenta con la edad.¹¹⁻¹⁴

Existe una falta de datos epidemiológicos confiables de otras partes del mundo. La comparación de datos epidemiológicos de las VSP entre poblaciones y áreas geográficas es importante, ya que las diferencias encontradas podrían ampliar nuestro conocimiento acerca de la etiología de la enfermedad. En consideración a lo planteado, el propósito de este estudio es evaluar la epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias: Poliangeítis Microscópica, Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis Nodosa y Síndrome de Churg-Strauss en una población latinoamericana bien definida.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes: Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Vasculitis Sistémica Primaria atendidos en nuestro servicio entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2004. La información de los pacientes fue obtenida de la revisión de sus historias clínicas. Debido a que los niños fueron evaluados en el Departamento de Pediatría, sólo se revisaron las historias clínicas de pacientes con VSP mayores de 15 años. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años que cumplieran con las definiciones de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill 1994 para

Poliangeítis Microscópica, Poliarteritis Nodosa, Granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg-Strauss, para lo cual las muestras histológicas obtenidas de los pacientes fueron revisadas por un médico patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Guillermo Almenara, que describió los hallazgos tisulares, así como determinó el tipo y tamaño de vaso comprometido. Los pacientes sin evidencia histológica de granuloma o carentes de hallazgos clínicos del tracto respiratorio superior fueron considerados como portadores de MPA más que GW usando las definiciones de la CCCH.

Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico de otras VSP según los criterios de la CCCH, como Arteritis de Células Gigantes, Vasculitis Leucocitoclástica, Vasculitis por Crioglobulinemia Esencial, Púrpura de Henoch-Schönlein. También, las vasculitis asociadas a Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo, neoplasias e infecciones.

Desde 1990 se tiene en el Servicio de Reumatología del Hospital Almenara el registro de todos los pacientes con diagnóstico de VSP. Este hospital es el único centro de referencia para una red de nueve hospitales de 20 distritos de Lima con una población urbana, bien definida, étnicamente homogénea (raza mestiza). Los pacientes son derivados por médicos generales o internistas desde hospitales periféricos, los cuales por el sistema de Referencia del Seguro Social y el nivel de complejidad de la patología, sólo pueden ser referidos a nuestro hospital. Ingresan directamente al Servicio de Reumatología, otros, al Departamento de Medicina, Nefrología o Neumología, desde donde son derivados a nuestro servicio y son manejados de forma conjunta.

Todos los pacientes con VSP presentan manifestaciones de consideración, lo que no permitiría su atención en centros de menor complejidad.

Para 2003, la población mayor de 15 años estimada adscrita a la Red Asistencial Almenara fue de 930.306, de los cuales 468.086 fueron mujeres y 462.220 varones.

Estadística

La distribución de la población fue provista por el departamento de estadística del Hospital Almenara de la Red Almenara. Se calcularon incidencias estandarizadas por edad y sexo. Las tasas de incidencia fueron reportadas como casos por millón de habitantes y se calcularon usando el número de casos nuevos de VSP entre el estimado de la población adscrita a la Red Almenara mayor de 15 años de edad. Las tasas de incidencia se calcularon por quinquenios.

Los valores fueron expresados como el promedio \pm desviación estándar (DE). Se consideraron valores *p* significativos a aquellos menores de 0,05.

RESULTADOS

Setenta y dos pacientes tuvieron diagnóstico de VSP durante el periodo de estudio, con un promedio de edad de $56,42 \pm 13,77$ años, 49 mujeres (promedio de edad $57,06 \pm 13,97$ años) y 23 varones (promedio de edad $55,04 \pm 13,52$ años), 95,8% fueron de raza mestiza. De éstos, 56 pacientes tuvieron Poliangeítis Microscópica: 41 mujeres y 15 varones, con un promedio de edad al diagnóstico de $59,57 \pm 11,83$ años; 7 tuvieron Granulomatosis de Wegener: 3 mujeres y 4 varones, con un promedio de edad de $44,14 \pm 9,84$ años; 7 tuvieron Poliarteritis Nodosa: 5 mujeres y 2 varones, con un promedio de edad de $48 \pm 19,77$ años y 2 varones tuvieron Síndrome de Churg-Strauss, con un promedio de edad de $40,50 \pm 13,77$ años. El promedio de edad al diagnóstico de los pacientes con MPA fue mayor ($p = 0,002$) que de las otras vasculitis.

La incidencia de MPA fue mayor que la de otras VSP. PAN, GW y SCS son enfermedades poco frecuentes en nuestra población, especialmente la última (Tabla 1).

De los 64 casos de PAN según los criterios de ACR90, sólo 7 cumplieron las definiciones de CCCH para PAN clásica, 53 para MPA y 4 pacientes no pudieron ser clasificados (vasculitis de diagnóstico no definido [VDND]), ya que no cumplieron con las definiciones de la CCCH para alguna de estas vasculitis. Tres pacientes con GW y 1 paciente con SCS según ACR90 no cumplieron las definiciones de la CCCH para estas enfermedades. Los 3 pacientes con WG según ACR 90 resultaron MPA con la reclasificación y el paciente con SCS quedó como VDND, ya que no contaba con el criterio histológico y presentaba manifestaciones clínicas no específicas para algún tipo de vasculitis (Tablas 1 y 2).

Tabla 1
Incidencia anual promedio de Vasculitis Sistémicas Primarias para el período 1990-2004

(Definiciones de Chapel-Hill)		
	Pacientes	Incidencia (95% IC)
• Poliangeítis microscópica	56	4,01 (3,97 – 4,05)
• Granulomatosis de Wegener	7	0,50 (0,49 – 0,51)
• Poliarteritis nodosa	7	0,50 (0,49 – 0,51)
• Síndrome de Churg-Strauss	2	0,14 (0,13 – 0,15)
• Total VSP	72	5,16 (5,12 – 5,20)

IC : Intervalo de confianza

VSP : Vasculitis Sistémicas Primarias

Tabla 2
Incidencia anual promedio de Vasculitis Sistémicas Primarias para el período 1990-2004

(clasificación ACR90)		
	Pacientes	incidencia (95% IC)
• Poliarteritis nodosa	64	4,59 (4,55 – 4,63)
• Granulomatosis de Wegener	10	0,72 (0,70 – 0,74)
• Síndrome de Churg-Strauss	3	0,21 (0,20 – 0,22)
• Total VSP	77	5,52 (5,47 – 5,57)

ACR : Colegio Americano de Reumatología

IC : Intervalo de confianza

VSP: Vasculitis Sistémicas Primarias

Existe un aumento de la incidencia de las VSP por quinquenios: 3,44/millón de 1990-1994, 4,73/millón de 1995-1999 y 7,31/millón de 2000-2004. Esta tendencia se mantuvo al evaluar cada una de las VSP por separado (Tabla 3). La incidencia por años del último quinquenio se ha mantenido más estable (datos no mostrados), a diferencia de lo ocurrido en los quinquenios anteriores.

La incidencia de VSP fue 2,1 veces mayor en las mujeres que en varones (Tabla 4) y esta mayor frecuencia se mantuvo cuando se evaluaron las tasas por quinquenios.

La incidencia de VSP en pacientes de 50 o más años fue 7,1 veces mayor que la encontrada en menores de 50 años (Tabla 5). Esta marcada diferencia también se mantuvo cuando se analizaron los datos por quinquenios.

DISCUSION

El presente estudio evalúa la epidemiología de VSP en una población latinoamericana, étnicamente homogénea, con características sociodemográficas equiparables a las de toda la población urbana de Lima, en un período de 15 años. El Hospital Guillermo Almenara es el único centro de referencia de la Red Asistencial Almenara que puede atender estas vasculitis. Tiene una población adscrita, mayor de 15 años de edad, de 930.306 habitantes, es una población cautiva y se ha mantenido estable durante el período de estudio. La severidad y complejidad de estas patologías, así como el elevado costo que representa su manejo, obligan al uso de las Redes Asistenciales del Seguro Social, de las cuales la Red Asistencial Almenara

Tabla 3
Vasculitis en el HNGAI
Evolución quinquenal de las tasas de incidencia según la clasificación de la Conferencia de
Consenso de Chapel Hill (1994)

Quinquenio	Poliangéftis microscópica			Wegener			Poliarteritis nodosa			Síndrome Churg-Strauss			Total		
	Casos	Tasa	IC 95%	Casos	Tasa*	IC 95%	Casos	Tasas*	IC 95%	Casos	Tasa*	IC 95%	Casos	Tasa*	IC 95%
1990 – 1994	13	2,79	2,76 – 2,83	1	0,21	0,20 – 0,22	1	0,21	0,20 – 0,22	1	0,21	0,20 – 0,22	16	3,44	3,40 – 3,48
1995 – 1999	18	3,87	3,83 – 3,91	2	0,43	0,42 – 0,44	2	0,43	0,42 – 0,44	0	0,00	–	22	4,73	4,69 – 4,77
2000 – 2004	25	5,37	5,33 – 5,42	4	0,86	0,84 – 0,88	4	0,86	0,84 – 0,88	1	0,21	0,20 – 0,22	34	7,31	7,26 – 7,36

*Tasa de incidencia acumulada anual por millón de personas mayores de 15 años.
HNGAI: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Almenara

Tabla 4
Incidencia anual promedio de las Vasculitis Sistémicas
Primarias por sexo
para el período 1990-2004 (Definiciones de Chapel-Hill)

Sexo	Incidencia (95% IC)
• Femenino:	6,98 (6,91 – 7,05)
• Masculino:	3,32 (3,27 – 3,37)
• Total:	5,16 (5,12 – 5,20)

Tabla 5
Incidencia anual promedio de Vasculitis Sistémicas
Primarias por edad para el período 1990-2004
(Definiciones de Chapel-Hill)

Edad	Incidencia (95% IC)
• Menores de 50 años:	1,96 (1,93 – 1,99)
• 50 a más:	13,96 (13,82 – 14,10)
• Total:	5,16 (5,12 – 5,20)

es una de las más grandes del sistema. Los hospitales periféricos de la Red Asistencial Almenara destinados a la atención de toda la población de estudio reciben los pacientes y los transfieren exclusivamente al Hospital Almenara.

Las definiciones de la CCCH pueden ser más restrictivas que los criterios de clasificación de ACR90 para VSP. Estas definiciones podrían subestimar la incidencia de algunas VSP, en particular PAN y GW, incluso algunos pacientes con criterios de la ACR90 para alguna vasculitis no podrían cumplir ninguna definición de CCCH.

En nuestro estudio de 10 pacientes con GW y 3 con SCS clasificados por ACR90, resultaron ser 7 GW y 2 SCS por las definiciones de CCCH. De 64 pacientes con PAN por ACR90, luego de la reclasificación resultaron ser sólo 7 pacientes con PAN clásica. Resultados similares obtienen Watts y cols.¹⁵ cuando aplicaron las definiciones de CCCH a sus pacientes: de 40 GW (por ACR90) resultaron ser 19 GW por CCCH y de 11 SCS (por ACR90) resultaron ser 3 SCS por CCCH. La aplicación de las definiciones de la CCCH y criterios de la ACR90 influyen considerablemente los resultados epidemiológicos de las PSV, particularmente el diagnóstico de MPA y PAN. Nuestra incidencia de MPA fue 4,01/millón y de PAN 0,5/millón por CCCH; cuando se usó ACR90 la PAN tuvo una incidencia de 4,59/millón. En el mismo artículo Watts y cols.¹⁵ reportan una incidencia de MPA 8/millón (según CCCH) y PAN 8/millón (según ACR90). La incidencia de PAN aplicando las definiciones de CCCH fue

0; no se detectaron casos de PAN clásica en los 10 años que abarcaba el estudio. La tendencia en el cambio de la frecuencia de estas VSP luego de la reclasificación ha sido previamente reportada por nuestro grupo de estudio¹⁶ y otros investigadores en diferentes publicaciones.¹⁷⁻²⁵

Los estudios mejor diseñados para comparar datos epidemiológicos de las VSP provienen de Europa. Watts y cols.¹¹ equiparan criterios de clasificación y aspectos metodológicos de tres áreas de Europa: Tromso (Noruega), Norwich (Inglaterra) y Lugo (España) con un período de estudio de 11 años (1988-1998) y clasificación de la GW, SCS y PAN por ACR90 y MPA por CCCH. La incidencia total de VSP fue similar en las tres regiones (entre 13,7 y 18,9/millón), pero había una marcada diferencia en la distribución de las VSP. GW tuvo una incidencia similar en Norwich y Tromso (10,6 y 10,5/millón, respectivamente), que fue mayor a la encontrada en Lugo (4,9/millón). En cambio, MPA fue mayor en Lugo (11,6/millón) que en Norwich (8,4/millón) y mucho mayor que en Tromso (2,7/millón). Existe una mayor incidencia de GW en el Norte de Europa y MPA en el Sur. Nuestros resultados muestran una incidencia total de VSP que es menor a lo encontrado en Europa; por patologías, la MPA fue la más frecuente de las VSP, como ocurrió en Lugo, más frecuente que GW, que es la VSP predominante en las ciudades del Norte de Europa. Más al Sur, como en nuestra población, sigue predominando la MPA.

La población de las tres regiones europeas era predominantemente caucásica; en todas las áreas y todas las categorías hubo una mayor incidencia de VSP en varones que en mujeres.^{10,11} En cambio, en nuestra población netamente mestiza hubo una mayor incidencia de VSP en mujeres que varones. Esta mayor incidencia en las mujeres deriva principalmente de los datos encontrados en el grupo de MPA y PAN; por el contrario, la GW fue más frecuente en varones en nuestros pacientes.

También se describe el hallazgo de un pico de presentación de VSP entre los 65 y 74 años.¹⁰ Nosotros observamos un incremento de la incidencia de VSP con la edad de los pacientes: en mayores de 50 años la incidencia fue 7,1 veces mayor que en menores de 50 años. Reinhold-Keller y cols.¹² encuentran en la población alemana una incidencia tres a cinco veces mayor de PSV en mayores de 50 años.

Hallamos una tendencia al aumento progresivo de la incidencia de VSP evaluada por quinquenios en nuestra población. Ya otros estudios habían mostrado este comportamiento. El primero de ellos fue de Andrews y cols. (Leicester, Inglaterra), quienes estimaron una incidencia anual de MPA para el período de 1980 a 1986 de 0,5 por millón de habitantes, y entre 1987 y 1989, de 3,3 por

millón de habitantes; este incremento se produjo luego de la introducción de los ANCA.²⁶ En Norwich, durante un período de estudio de 10 años, Watts y cols. también reportan la tendencia al aumento de la incidencia de VSP: en el primer quinquenio encontraron 16,5/millón y en el segundo quinquenio, 22,4/millón. En Tromso también hubo una tendencia lineal de aumento de GW.¹⁵ Por el contrario, en Lugo, España¹³ y Schleswig-Holstein, Alemania,¹² encontraron incidencias de VSP estables a través del tiempo. El incremento de la incidencia podría sustentarse en la utilización de la prueba de ANCA, el mejor reconocimiento por el médico de las VSP, el mejor registro de los pacientes y el estudio histológico en todos los casos.^{11, 27}

En el último quinquenio las tasas de incidencia por año se han mantenido estables en nuestra población, salvo un pico registrado en el año 2002. De acuerdo a las explicaciones tentativas del aumento de incidencia por quinquenios registrada anteriormente, se podría afirmar que en el último quinquenio el uso más extendido de los ANCA, la persistente búsqueda del dato histológico, el mejor reconocimiento de los casos, el mejor registro de los datos y el uso protocolizado de un tipo de clasificación ha originado un comportamiento estable de la incidencia de PSV en los últimos 5 años.

La comparación con los estudios previamente citados tiene el problema metodológico del uso de diferentes criterios de clasificación para las VSP o el uso de ambos sistemas para definir las diferentes VSP, lo que hace difícil la comparación de los resultados. Los últimos estudios epidemiológicos han usado sólo las definiciones de CCCH para clasificar a los pacientes con VSP, como ocurre en nuestro estudio.

Gonzales-Gay y cols.,¹³ usando las definiciones del CCCH, en Lugo, España (población mayor de 15 años y período de estudio de 14 años), encontraron una incidencia total de VSP de 13,07/millón. Se mantiene el hallazgo de la predominancia del sexo masculino y hubo un pico de diagnóstico entre los 55 a 64 años. La incidencia de MPA fue 7,91/millón, de GW 2,95/millón, SCS 1,31/millón y PAN 0,90/millón. Reinhold-Keller E y cols.¹² también evalúan la incidencia de PSV según las definiciones de CCCH (población general y período de estudio de cinco años). La tasa de incidencia total anual de PSV asociadas a ANCA (MPA, GW y SCS) entre 1998 y 2002 estuvo entre 9,5 y 16/millón de habitantes. La incidencia de GW fue 8/millón, MPA 2,6/millón, SCS 1/millón y PAN entre 0,9/millón. Ambos estudios muestran una tendencia de distribución por patologías similar a lo encontrado en nuestros pacientes, excepto que la GW tiene mayor incidencia en el Norte de Europa.

Las diferencias en las tasas de incidencias entre poblaciones pueden ser explicadas por factores genéticos que pueden ocasionar variabilidad en la susceptibilidad para desarrollar vasculitis sistémicas, así como su severidad y pronóstico. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos para demostrar estas asociaciones genéticas, ninguna de ellas ha sido lo suficientemente consistente para explicar el desarrollo de las VSP, y está generalmente aceptado que otros factores importantes, como las infecciones y los ambientales, pueden desencadenar la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles.²⁸

Nuestros resultados de incidencia total de VSP son menores a los reportados en anteriores estudios; éstos incluían población mayoritariamente caucásica, a diferencia de la predominancia del mestizaje en la nuestra. En reporte reciente, Mahr y cols. encuentran una prevalencia de PSV dos veces mayor en individuos con ancestros europeos que en los que no los tuvieron.¹⁴

Las diferencias encontradas en la distribución de GW y MPA en las distintas regiones del mundo pueden reflejar la interacción de una variedad de agentes ambientales desencadenantes de la enfermedad sobre un fondo genético heterogéneo. No son los mismos agentes desencadenantes los que operan en todas las regiones de Europa y en otras ciudades del mundo. Queda por definir si estas diferencias reflejan una distinción regional en la incidencia de las VSP, o por exposición a diversos agentes exógenos, a disparidades raciales o están relacionados a aspectos metodológicos de la investigación. La realización de estudios como el presente contribuye para comprender mejor las VSP.

CONCLUSIONES

En nuestros pacientes, la MPA es la más común de las VSP. GW, PAN y SCS son poco frecuentes. La incidencia de estas VSP es mayor en mujeres y se incrementa con la edad. La incidencia de VSP ha aumentado progresivamente a través de los años, con un comportamiento más estable en el último quinquenio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. Vasculitis. *BMJ* 2000; 320 (7245): 1325-1328.
2. Roane DW y Griger DR. An approach to diagnosis and initial management of systemic vasculitis. *Am Fam Physician* 1999; 60(5):1421-1430.
3. Hunder G. Vasculitis: Diagnosis and Therapy. *Am J Med* 1996; 100 (suplemento 2A): 37S-45S.
4. Lie JT. Vasculitis, 1815-1991: Classification and diagnostic specificity. *J Rheumatol* 1992; 19(1):83-89.
5. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change, plus c'est la meme chose. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):181-186.

6. Watts RA y Scott DG. Vasculitis. *Baillieres' s Clin Rheumatol* 1995; 9(3):529-554.
7. Lighfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1088-1093.
8. Jennette JCh, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):187-192.
9. Brons RH, Kalleberg CG, Tervaert JW. Are antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauci-immune? *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:833-848.
10. Watts R, Gonzales-Gay M, Lane S, García-Porrua C, Bentham G, Scott D. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:170-171.
11. Watts RA, Lane SE, Scott DG et al. Epidemiology of Vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1156-1157.
12. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross W. Stable Incidents of Primary Systemic Vasculitides over Five Years: Results From the German Vasculitis Register. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2005; 53(1):93-99.
13. Gonzales-Gay M, García-Porrua C, Guerrero J, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2003; 49(3):388-393.
14. Mahr A, Guillemin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis and Churg-Strauss Syndrome in a French Urban Multiethnic Population in 2000: a Capture-Recapture Estimate. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2004; 51(1):92-99.
15. Watts RA, Lane SE, Bentran G, Scott DG. Epidemiology of Systemic Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2):414-419.
16. Sánchez A, Pastor C, Acevedo E y cols. Características distintivas de Poliarteritis Nodosa y Poliangeítis Microscópica. Resumen A. *Revista Peruana de Reumatología* 2002; 8(2):28.
17. Watts RA, Carruther DM, Scott DG. Epidemiology of Sistemic Vasculitis: changing incidence or definition. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25(1):28-34.
18. Bruce IN y Bell AL. A comparison of two nomenclature system for primary Systemic Vasculitis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(4):453-458.
19. Boki KA, Dafni U, Karpouzias GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing Vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36(10):1059-1066.
20. Scott D y Watts R. Systemic Vasculitis; Epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3):161-165.
21. Gonzales-Gay M, Garcia-Porrua C. Systemic Vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988-1997. *Clinical and Epidemiologic Aspects. Medicine (Baltimore)* 1999; 78:292-308.
22. Gonzales-Gay M y Garcia-Porrua C. Epidemiology of the Vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(4):729-749.
23. Sorensen S, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: Evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(6):478-484.
24. El-Reshaid K, Kapoor M, El-Reshaid W, Mada J, Varro J. The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa en Kuwait. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1874-1882.
25. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. No difference in the incidenced of vasculitides between north and south Germany: First results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002; 41:540-549.
26. Watts RA y Scott D. Classification and Epidemiology of the Vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(2):191-217.
27. Watts RA, Lane S, Scott D. Whats is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2005; 19(2):191-207.
28. Lane S, Watts R, Scott D. Epidemiology of Systemic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 5:270-275.