

Glomerulonefritis primarias: Frecuencia de presentación en el período 1996 y 2005, en Lima, Perú

Primary glomerulopathies: Frequency of presentation between 1996 and 2005 in Lima, Peru

Manuel Ernesto Castillo Zegarra¹, Julio Matsuoka Sato¹, Carmen Asato Higa², Julia Sumire Umeres², Jorge Rojas Rivera¹, Abdías Hurtado Aréstegui¹

RESUMEN	
Objetivo:	Determinar la frecuencia de las Glomerulonefritis Primarias (GNP), patrones histológicos y características clínicas en Lima, Perú.
Método:	Revisión retrospectiva de 2 704 biopsias renales en el periodo de 1996-2005 en el Servicio de Patología del Hospital Nacional Guillermo Almenara. Se incluyeron pacientes mayores de 14 años con más de 5 glomérulos/biopsia. Se utilizaron las pruebas de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Chi cuadrado.
Resultados:	2 704 biopsias, 1 292 (47,8%) fueron GNP y 977 (75,6%) fueron pacientes mayores de 14 años. La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) fue la más frecuente (33,7%), seguida de la Glomerulonefritis Membrana-Proliferativa (GNMP) con 23,4%. La información clínica se obtuvo de los pacientes del Hospital Loayza (HNAL) (25,6%). La GNMP presentó menor tiempo de enfermedad ($7,2 \pm 7,1$ vs $14,5 \pm 41,8$ meses, $p=0,08$) y menor valor de Hemoglobina ($11,5 \pm 2,4$ vs $12,8 \pm 2,1$ g/dl, $p=0,005$) pero mayor PA sistólica ($128,3 \pm 19,8$ vs $120,9 \pm 20,4$ mmHg, $p=0,044$), creatinina sérica ($2,4 \pm 2,7$ vs $1,6 \pm 1,2$ mg/dl, $p=0,041$), proteinuria de 24 horas ($5,3 \pm 2,7$ vs $4,1 \pm 2,2$ g/día, $p=0,019$), insuficiencia renal aguda ($p=0,043$) y sedimento nefrítico ($p=0,024$). La glomerulonefritis Mesangial (GNMs) tuvo menor proteinuria ($3,0 \pm 1,5$ g/día, $p=0,001$) y menos pacientes con proteinuria nefrótica ($p=0,004$). El patrón de lesiones mínimas (GNLM) presentó mayor nivel de Hemoglobina ($16,1 \pm 0,8$ g/dl, $p=0,001$) y menor número de pacientes anémicos ($p=0,014$). Además se observó que el compromiso túbulo-intersticial fue mas frecuente en la GNMP (fibrosis intersticial 43,3%, $p=0,046$; atrofia tubular 70%, $p=0,017$). Los depósitos de inmunocomplejos IgG, IgM y C3 fueron mas frecuentes en GNMP y en Glomerulonefritis Membranosa (GNM) ($p<0,05$).
Conclusiones:	GEFS es la GNP mas frecuente en nuestro medio. La GNMP presenta menor tiempo de enfermedad, mayor deterioro de la función renal y compromiso túbulo-intersticial, siendo todavía una causa importante de GNP en Perú.
Palabras clave:	Glomerulonefritis primaria, epidemiología, biopsia renal, síndrome nefrótico.
ABSTRACT	
Objective:	To determinate the frequency of primary Glomerulopathies (PGN), their histological patterns and clinic characteristics in Lima, Peru.
Methods:	Retrospective review of 2 704 renal biopsies done between 1996-2005 in the Pathology Department of Guillermo Almenara National Hospital. We included patients with at least 14 years old and more than 5 glomeruli per biopsy. The statistical analysis was done with the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis and chi square.
Results:	We collected 2 704 biopsies. 1 292 (47,8%) were GNP and 977 (75,6%) were patients older than 14 years old. The focal segmentary Glomeruloesclerosis (GEFS) was the most frequent (33,7%), in second place the Membrano proliferative Glomerulonephritis (GNMP) with 23,4%.The clinical information was obtained from the Arzobispo Loayza Hospital patients (HNAL), (25,6%). The patients with MPGN had less time of disease prior to getting a renal biopsy ($7,2 \pm 7,1$ vs $14,5 \pm 41,8$ months, $p=0,08$) and a lower hemoglobin level ($11,5 \pm 2,4$ vs $12,8 \pm 2,1$ g/dl, $p=0,005$) but higher systolic blood pressure ($128,3 \pm 19,8$ vs $120,9 \pm 20,4$ mmHg, $p=0,044$), serum creatinin ($2,4 \pm 2,7$ vs $1,6 \pm 1,2$ mg/dl, $p=0,041$), urinary protein loss in 24 hours ($5,3 \pm 2,7$ vs $4,1 \pm 2,2$ g/day, $p=0,019$), acute renal failure ($p=0,043$) and nephritic urine sediment ($p=0,024$). Patients with mesangial glomerulonephritis (GNMs) had lower urinary protein loss in 24 hours

¹ Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza,

² Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

($3,0 \pm 1,5$ g/día, $p=0,001$) and lower percentage of nephrotic proteinuria ($p=0,004$). Patients with Minimal Changes (GNLM) had the highest hemoglobin level ($16,1 \pm 0,8$ g/dl, $p=0,001$) and the lower percentage of anemia ($p=0,014$). We also observed a higher prevalence of tubulo-interstitial involvement in MPGN (interstitial fibrosis 43,3%, $p=0,046$; tubular atrophy 70%, $p=0,017$). A positive immunofluorescence to IgG, IgM and C3 was more common in MPGN and Membranous Glomerulonephritis (GNM) ($p<0,05$).

Conclusions: La GEFS is the most prevalent GNP in our country. The GNMP has lower time of disease, higher compromise of renal function and higher tubulo interstitial damage, and is still and important cause of GNP in Peru

Key words: Primary glomerulopathies, epidemiology, renal biopsy, nephrotic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las glomerulonefritis primarias (GNP) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales el glomérulo es la estructura mas afectada y en las que no se puede demostrar un agente etiológico o una enfermedad sistémica que genere el daño glomerular.¹

Las manifestaciones clínicas del daño glomerular son: edema, proteinuria, hematuria, azoemia. Con la finalidad de facilitar el diagnóstico las manifestaciones clínicas se agrupan en síndromes (nefrótico, nefrítico, alteraciones urinarias aisladas, insuficiencia renal aguda o crónica), sin embargo para el diagnóstico definitivo es necesario el estudio histológico renal. La introducción de la biopsia renal percutánea en 1951² y su clasificación auspiciada por la Organización Mundial de la Salud en 1982³, permitió el estudio más adecuado de las glomerulonefritis primarias.

Las GNP son causa importante de enfermedad renal crónica. El Registro Latinoamericano de Nefrología reporta que la prevalencia de GNP como causa de insuficiencia renal crónica en programa de reemplazo renal es de 19,3%⁴, cifras que varían a nivel mundial: 35% en Australia y Nueva Zelanda, 12,4% en Europa y 15,5% en Estados Unidos.⁵

Conocer la epidemiología de las GNP permitirá plantear estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento a fin de controlar el impacto de estas enfermedades en la progresión a estadios terminales.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de las GNP, sus patrones histológicos y características clínicas en Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisó el registro de biopsias renales del Servicio de Patología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) entre los años 1996–2005, seleccionando las fichas de pacientes con biopsia renal que tuvieran los siguientes criterios de inclusión: mayores de 14 años, diagnóstico histológico de glomerulonefritis primaria, biopsia renal que cuente con más de 5 glomérulos. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de glomerulonefritis secundaria (lupus

eritematoso sistémico, amiloidosis, vasculitis, post infecciosa, etc.), fichas con información incompleta.

Se registraron como datos de filiación: edad, sexo, hospital de origen, año de biopsia y el diagnóstico histológico.

Evaluación clínica y de laboratorio

Se revisaron las historias de los pacientes que pertenecían al Hospital Nacional Arzobispo Loayza, registrando datos de laboratorio tales como: creatinina sérica, depuración de creatinina, albúmina y colesterol sérico, hemoglobina, sedimento urinario, proteinuria de 24 horas.

Se usaron las siguientes definiciones: a) Proteinuria significativa si era mayor de 0,15 gramos/día (g/d), proteinuria masiva si era mayor de 3,5 g/d. b) Síndrome nefrótico: proteinuria masiva y persistente. c) Azoemia: elevación de creatinina por encima de 1,2 mg/dl en mujeres y 1,4 mg/dl en varones. d) Hipertensión arterial: presión arterial mayor de 140/90 mm Hg. e) Sedimento patológico: presencia de hematuria (más de 5 eritrocitos por campo). f) Cilindruria: presencia de cualquier tipo de cilindro en el examen de orina. g) Hipoalbuminemia: albúmina sérica menos de 3,5 gr/dl. h) Dislipidemia: colesterol sérico mayor a 200 mg/dl.

Evaluación histológica

Las biopsias renales fueron estudiadas en el HNGAI. Las muestras fueron procesadas para microscopia óptica (MO) e inmunofluorescencia (IF). Para la MO las secciones histológicas fueron coloreadas con hematoxilina-eosina (H-E), PAS, tricrómica de Masson y plata metaminada. En cada biopsia se analizó: el número de glomérulos, el tipo de lesión glomerular (proliferativa vs. no proliferativa), el patrón del daño glomerular (focal o difuso); la presencia de atrofia tubular y fibrosis intersticial fue semicuantificada de 0 a 3 cruces.

Por el método de inmunofluorescencia (IF), se evaluaron: el número de glomérulos, la presencia de complejos inmunes o anticuerpos, el tipo de antiinmunoglobulina depositado y la localización de las mismas en el glomérulo (patrón difuso o focal, localización segmentaria o global, asas capilares, mesangio, cápsula de Bowman).

Definiciones histológicas

GN lesiones mínimas (GNLM): ausencia de alteraciones en la estructura glomerular en la MO y ausencia de depósitos de complejos inmunes o anticuerpos a la IF.

GN mesangial (GNMs): incremento de matriz y/o celularidad a nivel mesangial, sin alteraciones de la membrana basal capilar. IF: depósitos de IgG, IgM ó IgA a nivel mesangial.

Glomérulo esclerosis focal y segmentaria (GEFS): presencia de glomérulos normales y menos del 50% de los glomérulos comprometidos por lesiones hialinas/escleróticas en segmentos o parte del glomérulo en la MO. En la IF, depósitos de IgM y C3 en las áreas hialinas mesangiales.

GN membrano proliferativa (GNMP): proliferación de células mesangiales y expansión de matriz mesangial, con engrosamiento segmentario de las asas capilares en la MO, comprometiendo la mayoría de los glomérulos. En la IF, depósitos de IgG, IgM y C3 tanto a nivel mesangial como capilar de los glomérulos.

GN membranosa (GNM): engrosamiento difuso de las asas capilares en ausencia de proliferación celular. En la IF, depósitos de IgG, a nivel de los capilares glomerulares con un compromiso global; en menor proporción depósitos de IgM y C3 en asas capilares.

292 biopsias (47,8%) tuvieron el diagnóstico de GNP y de estas 977 biopsias (75,6%) fueron de pacientes mayores de 14 años. La GNP mas frecuente fue la GEFS con 33,7% (n=330), seguida por GNMP con el 23,4% (n=229), GNM con el 19,5% (n=191), GNMs con el 17,9% (n=175), y GNLM con el 5,3% (n=52) (Tabla 1).

La distribución de las GNP muestra variaciones anuales para todas la glomerulonefritis a lo largo de los 10 años de estudio, manteniendo GEFS y GNMP los primeros lugares, (Grafico 1).

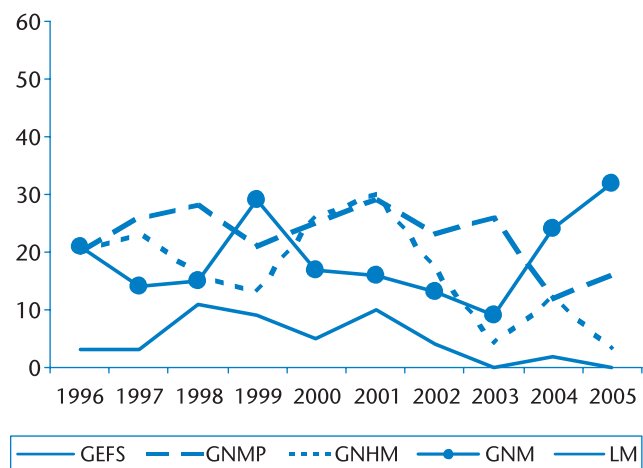


Grafico 1. Frecuencia de glomerulonefritis primarias. Período 1996-2005

Tratamiento de datos

Se hizo el cálculo de frecuencias de las variables clínicas y patrones histológicos, en algunos casos representados como porcentajes para este cálculo se utilizó el programa Excel Windows 2000.

RESULTADOS

POBLACIÓN

Se recolectaron 2 704 biopsias renales examinadas en el Servicio de Patología del HNGAI, dentro del periodo de estudio comprendido entre los años 1996 y 2005. 1

Con respecto al sexo, 56% de pacientes (n=552) fueron de sexo femenino el que fue preponderante en todas las Glomerulopatías, excepto en la GNLM.

Los hospitales que aportaron mayor numero de biopsias fueron: Hospital Loayza (25,6%), HGNAI (22%) y Hospital E. Rebagliatti M. (19,2%) (Tabla 1).

VARIABLES CLÍNICAS, DE LABORATORIO E HISTOLÓGICAS

Se utilizó información de pacientes pertenecientes al Hospital Arzobispo Loayza para la evaluación clínica y

Tabla 1. Glomerulonefritis primarias. Características generales – Lima

	GEFS	GNMP	GNM	GNMs	GNLM	TOTAL	
Numero pacientes (%)	330 (33,7%)	229 (23,4%)	191 (19,5%)	175 (17,9%)	52 (5,3%)	977 (100%)	
Mujeres (%)	50,4%	57,7%	50,4%	63%	33,3%	56,4%	
Hospital de origen (%)	Arzobispo Loayza	21,7%	22,3%	27,6%	31,9%	25,6%	25,6%
	E. Rebagliatti M.	24,2%	23,7%	13,8%	13,6%	19,2%	18,4%
	G. Almendra I.	23,6%	24,2%	23,8%	16,4%	22%	18,4%
	Dos de Mayo	9,6%	5,9%	11,2%	12,2%	10%	12,9%
	Otros	14,5%	18,3%	14,6%	15%	15,5%	16,6%
	No Especificado	6,2%	5,4%	8,7%	10,7%	7,5%	7,4%

Tabla 2. Características clínicas según el tipo de glomerulonefritis primaria - Hospital Arzobispo Loayza. 1996 – 2005

	GEFS	GNMP	GNM	GNMs	GNLM
Número de pacientes	45	58	36	35	9
Edad (años)	35,1 ± 14	35,6 ± 14	36,2 ± 17	34,4 ± 15	32,8 ± 5
Tiempo de enfermedad (meses)	16 ± 38	7 ± 7	11 ± 25	18 ± 60	2 ± 2
HTA (%)	27	37	31	19	20
PAS (mmHg)	122 ± 25	128 ± 19	122 ± 18	118 ± 16	120 ± 23
PAD (mmHg)	77 ± 16	78 ± 13	78 ± 17	76 ± 12	76 ± 14
PAM (mmHg)	92 ± 19	95 ± 13	93 ± 16	90 ± 12	91 ± 14
Hemoglobina (g/dl) *	12,8 ± 2	11,5 ± 2	12,7 ± 2	12,3 ± 1,7	16,1 ± 0,8
Anemia (%) **	24	56	37	42	0
Creatinina (mg/dl) *	1,45 ± 0,9	1,70 ± 1,7	1,43 ± 1,9	1,37 ± 0,7	1,32 ± 0,5
Azoemia (%)	42	56	31	48	40
Albúmina sérica (g/dl)	2,0 ± 1,3	2,3 ± 0,8	2,1 ± 1	1,9 ± 1,2	1,8 ± 0,9
Hipoalbuminemia (%) **	54	70	69	68	40
Colesterol sérico (mg/dl)	560 ± 387	420 ± 165	404 ± 165	514 ± 222	538 ± 157
Hipercolesterolemia (%)	44	44	44	48	80
Proteinuria 24 horas (g) *	4,3 ± 2,7	5,3 ± 2,7	4,9 ± 1,9	3,1 ± 1,6	4,5 ± 0,5
Proteinuria en rang nefrótico (%) **	56	72	78	42	80

* Estadísticamente significativo por Test de Anova: Hemoglobina < 0,001, creatinina < 0,001, Proteinuria de 24 horas = 0,02

** Estadísticamente significativo por Chi Cuadrado para más de dos categorías: Anemia = 0,024, Hipoalbuminemia = 0,026, Proteinuria nefrótica = 0,

de laboratorio, debido a que dicha institución contribuyó con gran parte de las biopsias y los datos a evaluar eran accesibles. La población de pacientes biopsiados correspondiente al Hospital Loayza fue de 250, sin embargo se evaluó una muestra de 183 pacientes (73,2% del total), debido a que se excluyó a los pacientes que tenían datos incompletos para el análisis (Tabla 2).

No se encontró diferencia entre las diferentes GNP en cuanto a edad, tiempo de enfermedad, diagnóstico de hipertensión y niveles de presión arterial sistólica y diastólica. Los pacientes con GNLM tuvieron el promedio de hemoglobina más alta y el promedio más bajo de hipoalbuminemia. La creatinina promedio fue más alta en pacientes con GNMP, seguido por el grupo de pacientes con GEFS. Los pacientes con GNMs tuvieron una proteinuria promedio de menor magnitud así como un menor porcentaje de pacientes con proteinuria en rango nefrótico, de otro lado los pacientes con GNLM y GNM tuvieron los promedios más altos de proteinuria respectivamente, (Tabla 2).

Desde del punto de vista histológico el número de glomérulos por biopsia fue adecuado. La fibrosis intersticial fue más frecuente en la GNMP seguida de la GEFS, mientras que la atrofia tubular fue más frecuente en la GEFS seguida de la GNMP. En la inmunofluorescencia se observó que la IgA se presentó positiva en bajo porcentaje de las GN primarias. La IgG y C3 fueron positivos en casi el 100% de las GNM (Tabla 3).

Tabla 3. Características histológicas según el tipo de glomerulonefritis primaria – Hospital Arzobispo Loayza 1996 - 2005

	GEFS	GNMP	GNM	GNMs	GNLM
Glomérulos (N)	18,7 ± 3	18,7 ± 4	16,0 ± 3	16,6 ± 1	9,9 ± 2
Fibrosis intersticial (%)	38,5	54,0	16,7	26,1	18,2
Atrofia tubular (%)	74,4	72,0	50,0	37,8	27,3
IF – IgG (%)	20,4	56,7	97,3	36,5	0,0
IF – IgM (%)	63,0	76,8	70,3	55,8	0,0
IF – IgA (%)	2,2	32,8	25,0	21,2	0,0
IF – C3 (%)	59,5	77,6	97,3	50,0	0,0

Tabla 4. Frecuencia de glomerulonefritis primarias. Tres décadas

	Período 1975-1985	Período 1985-1995	Período 1996-2005
Numero de pacientes	116	731	977
Edad	36	34,6	37,1
Mujeres (%)	12	51	54
TIPO DE GNP (%)			
GNMP	39	25,6	23,4
GEFS	18	24,1	33,7
GNM	23	19,7	19,5
GNMs	-	16,4	17,9
GNLM	3	5,5	5,3
OTRAS	17	8,7	0,2
Frecuencia pacientes por millón de población	10,5 *	12,6	13,4

* Frecuencia calculada sobre población asegurada para ese período

La variación de la frecuencia de las distintas glomerulopatías primarias en el tiempo muestra que en la última década existe un incremento sostenido de la frecuencia de la GEFS con un decremento de la GNMP. En los últimos 30 años se han publicado dos estudios hechos en el servicio de patología HNGI^{17,18} (Tabla 4); que confirman el incremento progresivo de la GEFS y la disminución de la GNMP (aunque conservando un importante segundo lugar), mientras el resto de GNP se mantienen estacionarias (Gráfico 2).

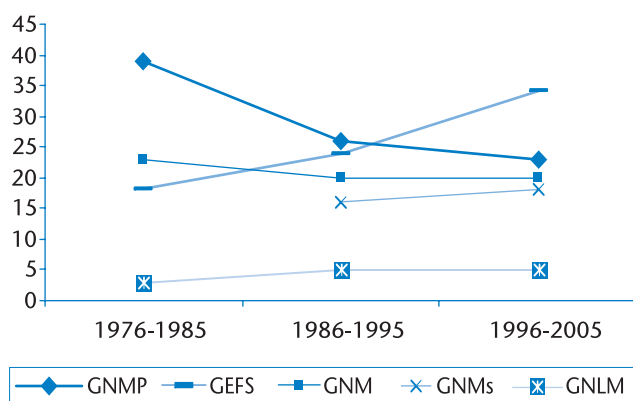


Gráfico 2. Frecuencia de glomerulonefritis primarias. Período 1976-2005

Se calculó la frecuencia de las GNP expresada en pacientes por millón de población (ppm) de la ciudad de Lima, se observa que hay un discreto crecimiento en la prevalencia de las GNP durante estas tres décadas (10,5, 12,6 y 13,4 ppm).

DISCUSIÓN

Los reportes acerca de la prevalencia de la GNP muestran diferencias entre países y regiones del mundo.⁶⁻¹² Estas diferencias están relacionadas a las características de la población estudiada, el área geográfica, la situación socioeconómica y las indicaciones para la realización de la biopsia renal.¹³⁻¹⁶

En el periodo 1996 - 2005 la GEFS se ha convertido en la primera causa de GNP en Lima, desplazando al segundo lugar a la GNMP, que fue la causa más frecuente en reportes de los años 1975 a 1985¹⁷ y de 1985 a 1995¹⁸ para el mismo centro de referencia de biopsia renal.

La frecuencia de las GNP expresada en pacientes por millón de población (ppm) durante estos tres periodos muestra un crecimiento (10,5, 12,6 y 13,4 ppm). Esta frecuencia es baja comparada con las reportadas en Sudamérica¹² y Europa^{8,19}, probablemente porque en nuestro país no se hacen estudio de despistaje de proteinuria en la población general y solo se biopsia a aquellos pacientes sintomáticos que llegan a los hospitales.

El incremento de la GEFS en nuestro medio, coincide con lo reportado por otros estudios.^{20,21} Si bien se

desconoce la causa de este incremento, en EEUU el crecimiento de la GEFS se ha registrado predominantemente en pacientes de raza negra y en menor grado en hispanos.²²⁻²⁴ Algunos trabajos muestran un incremento de la variedad colapsante, sugiriendo que esta podría ser una causa del incremento de la prevalencia, sin embargo no constituye un hallazgo constante en estos estudios y en nuestra población los casos de la variedad colapsante son infrecuentes. La GEFS puede ser causada por muchas patologías como obesidad, uso de drogas, disminución de masa renal y esto podría explicar el incremento de su frecuencia.²⁵

La GNMP fue la causa más frecuente de GNP en nuestro medio para los periodos 1975 a 1985 y 1985 a 1995. La prevalencia de GNMP ha disminuido a lo largo de los años en Europa y Estados Unidos, como lo demuestran estudios en biopsias renales, que indican una prevalencia actual de 1-4%.^{15,22,26} En España en la década del 70, el 27,6% de las biopsias renales primarias correspondían a GNMP²⁷ mientras que en la actualidad la prevalencia es del 4,6%.²⁶ Por el contrario esta patología es una de las más frecuentes en Asia, África y Sudamérica con frecuencias que varían entre el 20 al 50%.^{18,28,29}

La disminución de la GNMP en países desarrollados ha sido paralela a la disminución de las infecciones por estreptococos y a las enfermedades relacionadas como GN postestreptocócica y fiebre reumática.^{15,30} El virus de la hepatitis C ha sido descrito como factor causal de GNMP, sin embargo diversos estudios no encuentran esta asociación, en particular con la GNMP no crioglobulinémica³¹, aún en países con alta prevalencia de hepatitis C como Perú.^{18,32,33} Una explicación para este cambio epidemiológico se ha denominado «hipótesis de higiene»³⁴⁻³⁶, la que sugiere que los niños recién nacidos tienen una predominancia del fenotipo de linfocito T Helper 2 (Th2). Los niños que nacen en países desarrollados están menos expuestos a infecciones lo que determina la persistencia del fenotipo Th2 mientras que en países con mayor exposición a infecciones el fenotipo Th2 es desviado hacia el tipo Th1, observando una menor incidencia de enfermedades alérgicas. En países con mayor nivel socioeconómico, hay mayor prevalencia de nefropatía IgA y lesiones mínimas enfermedades asociada al fenotipo Th2, lo contrario ocurre en países con menos recursos socioeconómicos donde predomina la GNMP asociada al fenotipo Th.^{37,38}

Dentro de la GNMs, la nefropatía por IgA es considerada como la nefropatía más frecuente en el mundo, predominando en Europa y Asia, sin embargo es poco frecuente en Estados Unidos.^{39,40} Esta diferencia ha sido explicada debido a los diferentes criterios para la indicación de biopsia renal y a la política de despistaje en gente joven que se realiza en Asia. La nefropatía por IgA es infrecuente en pacientes de raza negra.⁴¹

En nuestro estudio la GNM es en cuarto lugar. En Perú los casos de nefropatía por IgA son raros.¹⁸

CONCLUSIONES

- La glomerulo esclerosis focal y segmentaria es la primera causa de glomerulonefritis Primaria en nuestro medio.
- La glomerulonefritis membrano proliferativa sigue siendo una causa importante de glomerulonefritis primaria y junto con la glomerulo esclerosis focal y segmentaria se asocia a niveles más altos de creatinina, mayor atrofia tubular y fibrosis intersticial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. En: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's. The Kidney. 5a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 1392-1469.
2. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. Am J Med 1951; 11: 324
3. Churg J, Sobin L. Renal disease: Classification and Atlas of glomerular diseases. Tokyo: Igaku-Shoin, 1982.
4. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernández J et al. Capítulo II. Informe del Registro de Diálisis. 2001. Nefrología Latinoamericana 2002;9: 196 - 208
5. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R et al. Distribution of Primary Renal disease leading to end-stage renal failure in the United States, Europe and Australia/New Zealand: Results from an International Comparative study. Am J Kid Dis 2000; 35: 157-165.
6. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. Kidney Int. 2004; 66: 898-904.
7. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney Int. 2004; 66:890-894.
8. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. Kidney Int. 2004; 66: 905-8.
9. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, et al. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. Kidney Int. 2004; 66: 914-919.
10. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. Yonsei Med J. 2001;42: 247-254.
11. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant. 2001;16: 1364-1367.
12. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H et al. Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay. Nefrologia. 2005; 25:113-120.
13. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med. 1990; 89: 209-215.
14. Pointier PJ, Patel TG. Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. Clin Nephrol. 1994; 42: 79-84.
15. Simon P, Ramee MP, Autuly V, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. Kidney Int. 1994; 46:1192-1198.
16. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. Yonsei Med J. 2001; 42: 247-254.
17. Flores L, Asato C. Glomerulopatías primarias en el Hospital Guillermo Almenara, IPSS, 1975-1985. Diagnóstico, 1989; 24:69-76.
18. Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS et al. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. Clin Nephrol. 2000; 53: 325-332.
19. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 418-426.
20. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, et al. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? Clin Nephrol. 2004; 61:90-97.
21. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ et al. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. Clin Nephrol.2005; 63:1-7.
22. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis. 1997; 30:621-631.
23. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, et al Changing incidence of glomerular diseases in adults. Am J Kidney Dis. 2000; 35: 878-883.
24. Tucker JK. Focal segmental glomerulosclerosis in African Americans. Am J Med Sci. 2002; 323: 90-93.
25. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. 1994; 46:1223-1241.
26. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1594-1602.
27. Traver Rivera J, Sanz Guajardo D, Anaya A, Botella J. Las glomerulonefritis membrano-proliferativas. Rev Clín Esp, 1975, 138: 345-356
28. Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Ekim M. Paediatric membranoproliferative glomerulonephritis is not decreasing in Turkey! Pediatr Nephrol 1994; 8:131-132
29. Asinobi AO, Ghadegesin RA, Adeyamo AA, et al. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephritic syndrome in Ibadan, Nigeria. W Afr J Med 1999; 18:203-205.
30. Gonzalo A, Gallego A, Tato A, Ortuño J. Epidemiological features of primary glomerulonephritis in Spanish population. J Nephro 1996, 9:255-258.
31. Rostoker G, Pawlotsky M, Bastie A, Weil B, Dhumeaux D. Type I membranoproliferative glomerulonephritis and HCV infection. Nephrol Dial Transplant 1996; 11(suppl 4): 22-24.
32. Lopez L, Lopez E Silva E et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in primary glomerulonephritis in Brazil. Am J Nephrol; 1998, 18:495-497.
33. Madala ND, Naicker S, Singh B, Naidoo M, Smith AN, Rughubar K. The pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis in KwaZulu-Natal, South Africa is unrelated to hepatitis C virus infection. Clin Nephrol. 2003, 60:69-73.
34. Bach JF. The effect of infections susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med 2002, 347: 911-920.
35. Liu A, Murphy J. Hygiene hypothesis: Fact or fiction? J Allergy Clin Immunol 2003, 111: 471-478.
36. Kemp A, Björkstén B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: A review of the epidemiological evidence 2002, 14: 74-80.

37. Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J, Rodriguez-Iturbe B, Feng L. Hypothesis: Dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and causes of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis*; 2003; 43:575-581.
38. Hurtado A, Johnson RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2005; 97: S62-S67.
39. Julian BA, Waldo B, Rifai A, Mestecky J. IgA Nephropathy, the most common glomerulonephritis Worldwide. A neglected disease in the United States? *Am J Med*. 1988; 84: 129-132.
40. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*. 1990; 89: 209-215.
41. Galla JH. IgA Nephropathy. *Kidney Int*. 1995; 47: 377-387.
-

Dirección para correspondencia:
manoladas@hotmail.com