



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Especialidad en Medicina (Nefrología)

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES EN MÉXICO

Tesis de Posgrado

Que para optar por el grado de:

Especialista en Nefrología

Presenta:

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet

Tutor de Tesis:

Dr. Ricardo Correa Rotter

Profesor Titular del Curso de Nefrología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México, Distrito Federal, Agosto de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

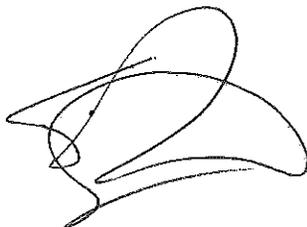


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

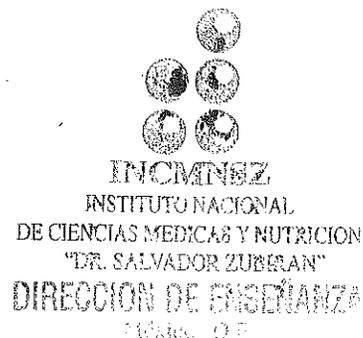
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



DR. RICARDO CORREA ROTTER

Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Nefrología

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Director de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A mis padres y hermanos, quienes me han obsequiado los valores para la práctica médica y los objetivos a perseguir en éste camino.

Muy especialmente para mi pareja en éste camino, impulso constante en cada uno de mis días.

En agradecimiento a cada una de las personas que componen el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

ÍNDICE:

1.- INTRODUCCIÓN	5
2.- JUSTIFICACIÓN	7
3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	8
4.- PACIENTES Y MÉTODOS	9
A. Selección de pacientes	9
B. Definición de variables	10
C. Procedimiento de Biopsia y Complicaciones	14
D. Reporte de Histopatología	15
E. Análisis de Desenlaces	16
F. Análisis Estadístico	17
5.- RESULTADOS	18
A. Frecuencia de Enfermedades Glomerulares	18
B. Síndromes Clínicos y Correlación Histopatológica	25
C. Función Glomerular a la Presentación	31
D. Análisis de Desenlaces	34
E. Complicaciones del Procedimiento de Biopsia Renal	42
6.- DISCUSIÓN	44
7.- CONCLUSIONES	50
8.- BIBLIOGRAFÍA	51

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), es considerada una de las pandemias actuales, con una prevalencia de 13.1% en el período de 1999 a 2004 para etapas 1 a 4 de acuerdo a la encuesta de salud y nutrición NHANES¹; mientras que la incidencia estimada de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) puede llegar hasta 3.6% de acuerdo a análisis mediante modelos de Markov². En ésta etapa (ERCT) es causa importante de morbilidad y mortalidad en la población.

De acuerdo al Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal³, hasta 2006, se estimaba que 510.39 personas por millón (ppm) de habitantes se encuentran recibiendo terapia sustitutiva de la función renal (lo cual implicaría para México aproximadamente 57,000 personas), con una incidencia aproximada de 345.88 ppm anualmente; sin embargo, datos de estimación mas recientes establecen que en México la prevalencia es hoy en día superior a 750 por millón de habitantes.

De acuerdo al registro norteamericano (US Renal Data System)⁴, las enfermedades glomerulares primarias, excluyendo a la diabetes mellitus, son responsables del 22.7% de los casos incidentes de ERCT, por detrás de la diabetes mellitus misma y la hipertensión arterial sistémica.

Las enfermedades glomerulares agrupan un gran número de padecimientos, tanto originados primariamente en el riñón (glomerulopatías primarias) como secundarios a enfermedades sistémicas (glomerulopatías secundarias), con diversos pronósticos y tratamientos. Sus síndromes clínicos de presentación son así mismo, variables, desde anormalidades asintomáticas en el examen general de orina hasta deterioro rápido de la función renal (glomerulonefritis rápidamente progresiva) ó estados clínicamente evidentes como los síndromes nefrítico y nefrótico.

A pesar de los avances en los estudios paraclínicos, la biopsia renal constituye la piedra angular del diagnóstico y pronóstico de éste tipo de enfermedades⁵. A partir de los registros de biopsias renales, se ha logrado describir la distribución mundial de éstos padecimientos en diversas regiones. Sin embargo, los datos no siempre son comparables debido a las diversas formas de expresar los resultados.

El análisis de los síndromes clínicos de presentación y sus etiologías más frecuentes, es quizá la forma más útil de expresión para el nefrólogo clínico. Los registros con resultados clínico patológicos son escasos en el mundo, siendo los mejores ejemplos los registros de España^{6,7}, Brasil⁸, Italia⁹, Japón¹⁰, Corea¹¹, Sudáfrica¹², República Checa¹³ y Arabia Saudita¹⁴.

En Latinoamérica, se han publicado registros que describen la epidemiología y presentación clínica de las enfermedades glomerulares: en Brasil, informado por Maria Goretti Polito⁸, incluyendo 9617 biopsias renales entre 1993 y 2007; y en Colombia, informado por Luis Fernando Arias¹⁵, con 1040 biopsias renales entre 1998 y 2007.

No existe a la fecha, un reporte en nuestro país que describa la correlación clínico-patológica de estos padecimientos. La biopsia renal con fines diagnósticos se practica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) desde la década de los 60's y se han publicado un par de artículos enfocados a describir la incidencia de complicaciones del procedimiento: el primero¹⁶ describe 1005 biopsias en 931 pacientes de 1970 a 1996, y el segundo¹⁷ analiza 623 biopsias de 1998 a 2008. Desde 2008, se amplió el registro institucional de biopsias renales para incluir otros datos relevantes, incluyendo síndromes clínicos y resultados histopatológicos detallados. En base en este registro, se describirá en el presente trabajo, la epidemiología de las enfermedades glomerulares en nuestro país, así como su correlación clínico-patológica.

2.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades glomerulares constituyen la tercera etiología en frecuencia de enfermedad renal crónica terminal de acuerdo a estadísticas de los Estados Unidos de América⁴. La distribución epidemiológica de las diversas etiologías varía en las diversas regiones del mundo de acuerdo a patrones de raza, geográficos, socioeconómicos y demográficos. Las principales asociaciones de nefrología han recomendado el establecimiento de registros de este tipo de enfermedades en cada centro hospitalario.

En México, carecemos de información respecto a la epidemiología de éstas enfermedades. En este estudio describiremos las diversas etiologías de enfermedades glomerulares, con especial énfasis en su presentación clínica y su correlación con los hallazgos histopatológicos, a partir del registro institucional de biopsias renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.- Correlacionar los síndromes clínicos de presentación de las diversas enfermedades glomerulares con los hallazgos histopatológicos de biopsia renal recabados en el registro institucional de biopsias renales del INNSZ.

2.- Describir la frecuencia de las diversas enfermedades glomerulares de acuerdo al registro mencionado.

3.- Describir la frecuencia de los diversos síndromes clínicos de presentación de enfermedades glomerulares.

4.- Realizar un análisis de eficacia y seguridad del procedimiento de biopsia renal del INNSZ. Así mismo, identificar los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones.

5.- Describir los desenlaces de los pacientes de acuerdo al tipo de glomerulopatía, en un seguimiento de 12 meses.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo, observacional.

Población: Pacientes del INNSZ a quienes se les realizó biopsia renal percutánea de riñones nativos, incluidos en el registro institucional.

Muestra: Paciente biopsiados en el período de abril de 2008 a abril de 2013 que cumplieron los criterios de selección.

Tipo de muestreo: Se incluyeron a todos los pacientes con biopsia renal de forma consecutiva.

A. Selección de los Pacientes

Criterios de Inclusión:

- Biopsia renal percutánea realizada por el personal del INNSZ en el período de abril de 2008 a abril de 2013 incluida en el registro institucional de biopsias renales.

Criterios de Exclusión:

- Revisión de laminillas de una biopsia renal percutánea realizada en otra institución.
- Biopsia renal de injerto renal.
- Expediente clínico inaccesible.
- Reporte de histopatología inaccesible.

B. Definición de Variables Obtenidas:

HISTORIAL PREVIO

Biopsia Previa: Biopsia renal percutánea realizada previamente en el INNSZ o fuera de él, con laminillas accesibles en el archivo de patología quirúrgica.

Enfermedades Concomitantes: Diagnóstico previo a la biopsia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infección por virus de hepatitis, infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Fecha de Biopsia Renal: Obtenida del registro institucional de biopsias renales y corroborada en el expediente clínico.

DEMOGRÁFICAS

Registro Hospitalario: Número de registro hospitalario.

Nombre del paciente: Nombre completo del paciente.

Fecha de Nacimiento: Fecha de nacimiento obtenida del documento elaborado por trabajo social y anexado al expediente clínico.

Edad al momento de la biopsia: Cálculo automático del programa Excel, a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de biopsia renal.

Sexo: Registrado como masculino ó femenino.

Fecha de diagnóstico de la enfermedad de base: en caso de una enfermedad previamente diagnosticada y causante de la glomerulopatía (vgr. lupus eritematoso generalizado), se obtiene la fecha de diagnóstico a partir del expediente clínico. En caso de nuevo diagnóstico, corresponde con la misma fecha de la biopsia renal.

Fecha de diagnóstico del síndrome glomerular: corresponde a la fecha de inicio de las manifestaciones clínicas y su diagnóstico dentro de un síndrome glomerular, obtenido del expediente clínico.

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad de base y la biopsia renal: cálculo automático del programa Excel a partir de la fecha de diagnóstico de la enfermedad de base y la fecha de biopsia renal.

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad de base y la presentación con el síndrome glomerular: cálculo automático del programa Excel a partir de la fecha de diagnóstico de la enfermedad de base y la fecha de diagnóstico del síndrome glomerular.

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del síndrome glomerular y la biopsia renal: cálculo automático del programa Excel, a partir de la fecha de diagnóstico del síndrome glomerular y la fecha de realización de la biopsia renal.

VARIABLES CLÍNICAS A LA PRESENTACIÓN

Presión Arterial Sistólica (PAS): en mmHg, al momento del ingreso del paciente al instituto con las manifestaciones ó de la consulta más próxima a la fecha de inicio de manifestaciones.

Presión Arterial Diastólica (PAD): en mmHg, en las condiciones descritas para la PAS.

Creatinina sérica a la presentación: valor en mg/dL al momento de la presentación.

Nitrógeno Ureico Sérico (BUN) al momento de la presentación: valor en mg/dL.

Tasa de Filtración Glomerular a la presentación: obtenida mediante la fórmula CKD-EPI de 4 variables.

Proteinuria de 24 horas al momento de la presentación: obtenida de la recolección de orina de 24 horas más próxima al diagnóstico (y previa al tratamiento). En caso de no existir recolección de orina, se calculó el índice proteinuria/creatinuria a partir de muestra única de examen general de orina.

Índice Proteínuria/Creatinuria (IPr/Cr): estimado a partir de la recolección de orina de 24 horas ó del índice en muestra única.

Examen General de Orina: se clasificó de forma bivariada (sí, no) los hallazgos de leucocituria (más de 5 leucocitos/campo), hematuria (más de 5 eritrocitos/campo), proteinuria (positiva/negativa). En caso de lupus eritematoso generalizado, se utilizaron éstos hallazgos para obtener el índice rSLEDAI.

Nivel de Colesterol: expresado en mg/dL.

Nivel de Albúmina: expresado en g/dL.

Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA): se tomaron los valores y patrón de tinción por inmunofluorescencia.

Anticuerpos anti-mieloperoxidasa: valor expresado en pg/dL.

Anticuerpos anti-proteinasa 3: valor expresado en pg/dL.

Anticuerpos DNA de doble cadena (inmunofluorescencia): valor expresado como dilución y patrón de anticuerpos.

Anticuerpos DNA de doble cadena (método ELISA): valor en u/uL, en particular en casos de LEG, determinados por metodología ELISA.

Niveles de complemento: niveles del fragmento C3 y fragmento C4 del complemento, en unidades/dL.

DIAGNÓSTICO SINDROMÁTICO

Síndrome Glomerular: se tomó el diagnóstico referido en la nota pre-biopsia renal y se corroboró su correspondencia con los criterios diagnósticos.

Definiciones:

- **Síndrome Nefrótico:** índice proteinuria/creatinuria mayor de 3g/g, con niveles de albúmina sérica menores de 2.5g/dL, hiperlipidemia y asociado a manifestaciones clínicas (edema).
- **Síndrome Nefrítico:** hipertensión, hematuria, edema y disminución de la tasa de filtración glomerular.
- **Anormalidades Urinarias Asintomáticas (AUA):** proteinuria subnefrótica, es decir índice proteinuria/creatinuria menor a 3g/g , hematuria ó ambas, sin manifestaciones clínicas.
- **Enfermedad Renal Crónica (ERC):** deterioro de la tasa de filtración glomerular menor a 60mL/min por más de 3 meses, sin manifestaciones de síndrome nefrótico, nefrítico y sin cumplir criterios de glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- **Lesión Renal Aguda (LRA) / Glomerulonefritis rápidamente progresiva** deterioro rápido de la tasa de filtración glomerular en un período menor a 12 semanas.

PROCEDIMIENTO DE BIOPSIA Y COMPLICACIONES

Procedimiento: todas las biopsias renales percutáneas fueron realizadas por médicos residentes de nefrología, con un dispositivo automático y agujas 16-G, bajo guía de ultrasonido. Idealmente, todo paciente debe tener tensión arterial menor de 140/90mmHg, urocultivo negativo y pruebas de coagulación normales (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina). Tras el procedimiento, los pacientes permanecen hospitalizados por un mínimo de 24 horas.

Complicaciones: todos los pacientes fueron sujetos a un ultrasonido de revisión post-biopsia renal. Se anotaron los hallazgos de acuerdo a la descripción de la nota post-biopsia renal ó la nota de alta del internamiento en que se realizó la biopsia, especificando el tamaño en caso de hematoma, número de paquetes globulares trasfundidos, ó intervenciones realizadas. Se definió como complicaciones mayores aquellas que requirieron transfusiones, intervención quirúrgica, hospitalización prolongada. Se definió como complicación menor toda aquella que no requirió de intervención.

Número de disparos: número de veces que se oprimió el disparador de la pistola automática de biopsia renal, como se describe en la nota post-biopsia renal.

Número de pases: número de veces que la aguja de biopsia renal penetró en el riñón, de acuerdo a lo descrito en la nota post-biopsia renal.

Nivel de hemoglobina pre-biopsia: expresado en g/dL, obtenido de la citometría hemática previa inmediata al procedimiento.

Nivel de plaquetas pre-biopsia: expresado en miles por milímetro cúbico.

Tiempo de protrombina (TP): valor en segundos.

INR (International Normalized Ratio): valor absoluto.

Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP): valor en segundos.

Tiempo de Sangrado (TS): valor en segundos.

REPORTE DE HISTOPATOLOGÍA

Todas las biopsias fueron interpretadas por un sólo nefropatólogo, lo que asegura la consistencia en la interpretación de las mismas.

Cada biopsia fue estudiada mediante microscopía de luz con tinciones de hematoxilina-eosina (HE), ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata-metenamina de Jones; inmunofluorescencia directa con anticuerpos dirigidos contra IgG, IgM, IgA, C1q, C3c, albúmina, fibrinógeno, cadenas kappa y cadenas lambda. Los casos en que el diagnóstico lo requiriese (vgr. enfermedades de células epiteliales viscerales), se realizó microscopía electrónica.

Número de Glomérulos obtenidos: obtenido del reporte oficial de histopatología.

Fibrosis Intersticial: expresado en porcentaje.

Atrofia Tubular: expresado en porcentaje.

Casos de Nefritis Lúpica.

Índice de Actividad (IA): en casos de nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV). Determinado de acuerdo a los lineamientos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH)¹⁸. Con un mínimo de 0 y máximo de 24 puntos, describe los siguientes hallazgos: proliferación celular, necrosis fibrinoide/cariorraxis, medias lunas celulares, trombos hialinos/asas de alambre, infiltración leucocitaria, infiltrado mononuclear tubulointersticial.

Índice de Cronicidad (IC): en casos de nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV), de acuerdo a los lineamientos del NIH¹⁸. Con un mínimo de 0 y máximo de 12 puntos, describe los siguientes hallazgos: esclerosis glomerular, medias lunas fibrosas, fibrosis intersticial.

Clasificación ISN/RPS: diagnóstico emitido de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal.

Involucro vascular: se clasificó la afectación vascular como ninguna, arterioesclerosis (fibrosis subíntima, hiperplasia de la media), vasculopatía lúpica, microangiopatía trombótica (depósito de material mixoide subendotelial).

ANÁLISIS DE DESENLACES

Durante los primeros 12 meses de seguimiento a partir de la fecha de la biopsia renal, se registró cada tres meses las variables de creatinina, índice de proteinuria creatinuria, niveles de complemento y niveles de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (en casos de nefritis lúpica).

Para las glomerulopatías en que se administra tratamiento inmunosupresor como inducción a la remisión (nefritis lúpica, nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía IgA, glomerulonefritis pauci-inmune, enfermedad de cambios mínimos) se utilizaron las siguientes definiciones para evaluar la respuesta al tratamiento (basado en las definiciones del estudio LUNAR¹⁹):

Remisión Completa: deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor del 15%, índice proteinuria/creatinuria menor de 0.5g/g y sedimento urinario inactivo.

Remisión Parcial: deterioro de la TFGe menor del 15%, índice de proteinuria/creatinuria con reducción del 50% del valor inicial ó a límite subnefrótico (menor de 3g/g).

Además, se clasificó a todos los pacientes con enfermedad glomerular de acuerdo a su tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) en estratos semejantes a los que definen las etapas de enfermedad renal crónica en las guías NFK/DOQI²⁰ y KDIGO²¹. En base a ello, se comparó con la TFGe a los 12 meses del tratamiento, clasificándose en:

Mejoría: TFGe a los 12 meses que permitió clasificar en niveles superiores de eTFG (vgr. etapa 4 a etapa 3).

Estable: TFGe se mantuvo estable a los 12 meses del tratamiento, manteniendo el paciente el mismo estadio de eTFG.

Deterioro: TFGe disminuyó y progresó a un estadio más avanzado (vgr. etapa 4 a etapa 5), pacientes en etapa 5 que progresaron a requerimiento de terapia sustitutiva y pacientes que se presentaron con requerimientos dialíticos y no lograron salir de diálisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

Se realizó estadística descriptiva. Para comparaciones se utilizó la prueba de Chi-cuadrada para variables cualitativas y la prueba de *t-student* para muestras independientes en caso de variables cuantitativas, estableciendo límites de confianza del 95%. Se calcularon las razones de momios (OR) tras el análisis univariado para la presencia de complicaciones mayores de la biopsia renal percutánea.

5.- RESULTADOS

Se evaluaron 710 biopsias renales, correspondientes a 689 pacientes (29 pacientes con más de una biopsia en el período) en el INNSZ, entre abril de 2008 y abril de 2013 (ver *figura 1*). Las glomerulopatías secundarias (GNS) fueron los más frecuentes, con 418 casos (58.9%); seguidas de las glomerulopatías primarias (GNP) con 181 casos (25.5%), GN vasculares (GNV) con 66 casos (9.3%) y enfermedades tubulointersticiales (ETI) con 28 casos (3.9%). Trece casos (1.8%) correspondieron a glomerulopatías terminales inespecíficas (glomeruloesclerosis global, GEG) y 4 casos (0.6%) sin diagnóstico específico (*figura 2*).

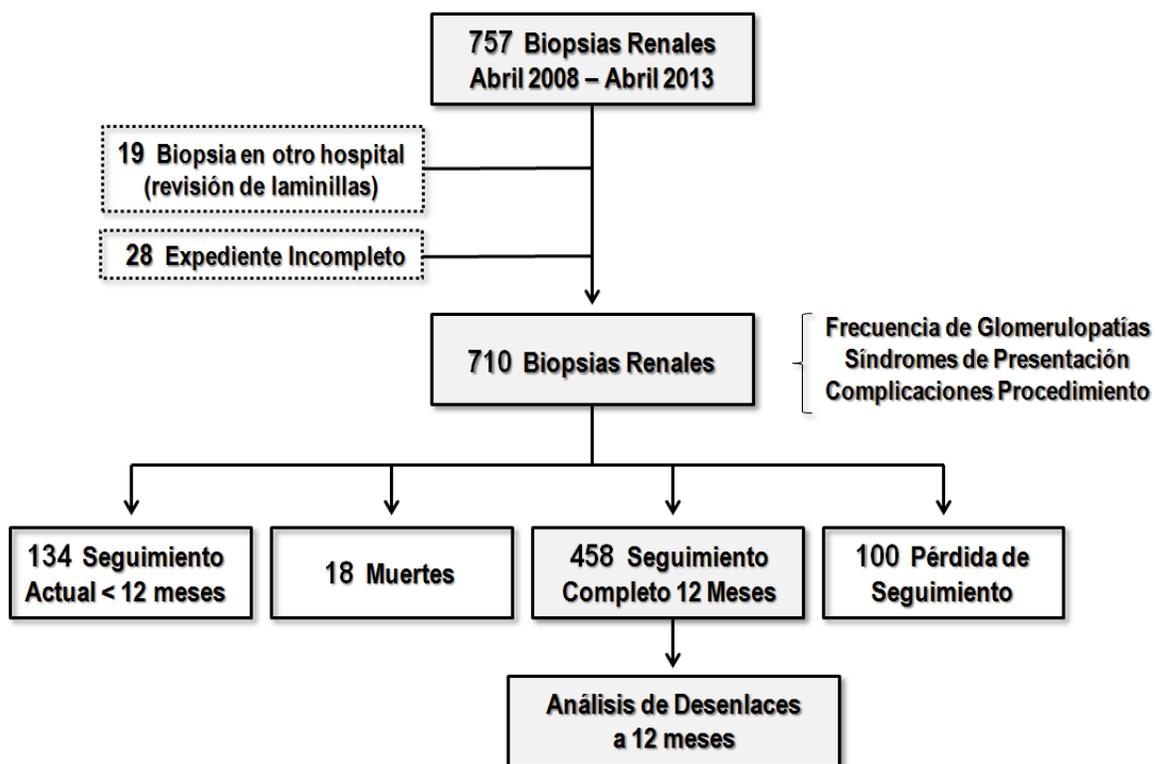


Figura 1. Biopsias renales realizadas y analizadas durante el seguimiento.

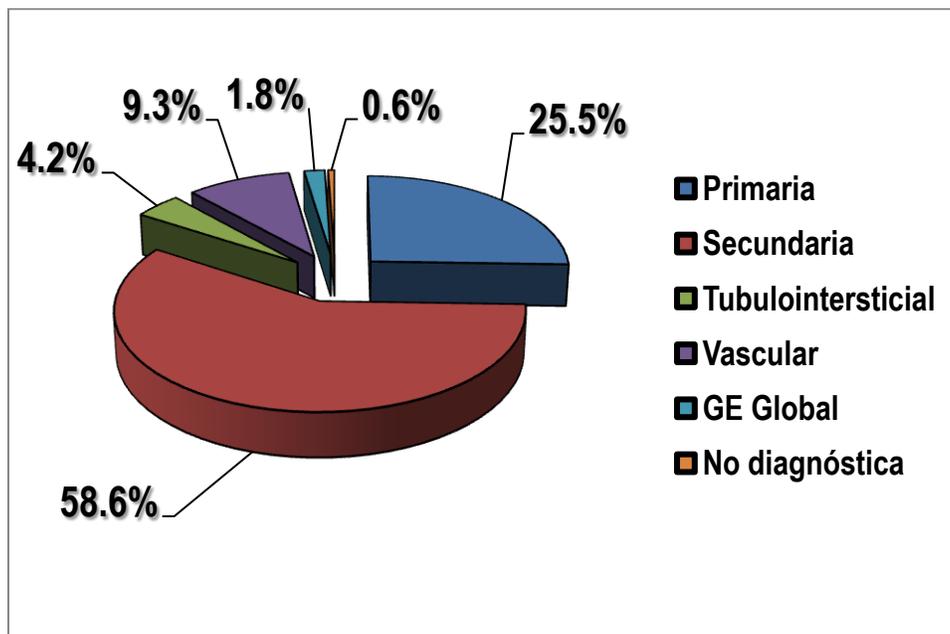


Figura 2. Distribución de las diversas enfermedades glomerulares.

Glomerulopatías Primarias (GNP)

Dentro de las GNP, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) fue la más frecuente con 63 casos (34.8%), seguida de la nefropatía membranosa (NM) con 49 casos (27.1%), nefropatía por IgA (NIgA) con 30 casos (16.6%), enfermedad de cambios mínimos (ECM) con 20 casos (11.0%), glomerulonefritis mesangial distinta a IgA (Mes-nolgA) con 8 casos (4.4%), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) con 7 casos (3.9%) y glomerulonefritis post-infecciosa (GNPI) con 4 casos (2.2%). Éstas frecuencias se mantuvieron en los adultos (18-65 años) al dividirse por géneros (*tabla 1*).

Tabla 1. Distribución de frecuencia de las diversas enfermedades glomerulares por edad y sexo.

	TOTAL	ADULTOS 18-65 años			ADULTOS MAYORES (>65 años)		
		HOMBRES	MUJERES	Total	HOMBRES	MUJERES	Total
PRIMARIA	181	78	92	170	7	4	11
GE Focal y Segmentaria	34.8%	35.9%	35.9%	35.9%	28.6%	0.0%	18.2%
N . Membranosa	27.1%	21.8%	28.3%	25.3%	71.4%	25.0%	54.5%
Nefropatía IgA	16.6%	17.9%	17.4%	17.6%	0.0%	0.0%	0.0%
Membranoproliferativa	3.9%	5.1%	3.3%	4.1%	0.0%	0.0%	0.0%
GN Mesangial no IgA	4.4%	9.0%	1.1%	4.7%	0.0%	0.0%	0.0%
E. Cambios Mínimos	11.0%	7.7%	12.0%	10.0%	0.0%	75.0%	27.3%
GN Postinfecciosa	2.2%	2.6%	2.2%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%
SECUNDARIA	418	87	309	396	10	12	22
Complejos Inmunes	80.9%	57.5%	90.3%	83.1%	40.0%	41.7%	40.9%
Metabólicas	9.8%	20.7%	4.2%	7.8%	50.0%	41.7%	45.5%
Hereditarias	2.9%	4.6%	2.6%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Disgammaglobulinemia	1.9%	1.1%	1.6%	1.5%	0.0%	16.7%	9.1%
Infecciosas	0.7%	3.4%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%
Otras	3.8%	12.6%	1.3%	3.8%	10.0%	0.0%	4.5%
TUBULOINTERSTICIAL	28	12	14	26	0	2	2
Nefritis TI aguda	39.3%	33.3%	35.7%	34.6%	-	100.0%	100.0%
Nefritis TI crónica	42.9%	41.7%	50.0%	46.2%	-	0.0%	0.0%
Necrosis Tubular Aguda	17.9%	25.0%	14.3%	19.2%	-	0.0%	0.0%
VASCULARES	66	20	33	53	5	8	13
GN Pauci-inmune	90.9%	90.0%	90.9%	90.6%	100.0%	87.5%	92.3%
Microangiopatía Trombótica	9.1%	10.0%	9.1%	9.4%	0.0%	12.5%	7.7%
GLOMERULOSCLEROSIS GLOBAL	13	6	6	12	1	0	1
NO DIAGNÓSTICA	4	1	2	3	0	1	1

En los adultos mayores (>65 años), la nefropatía membranosa (NM) ocupó el primer lugar en frecuencia con 6 casos (54.5%) y un predominio en hombres; seguido por la enfermedad de cambios mínimos con 3 casos (27.3%) y la glomerulosclerosis focal y segmentaria con 2 casos (18.2%). En éste subgrupo no se observaron casos de NIgA, GNMP, Mes-nolgA, GNPI. En la *figura 3*, se observan las distribuciones de las diversas GN por décadas.

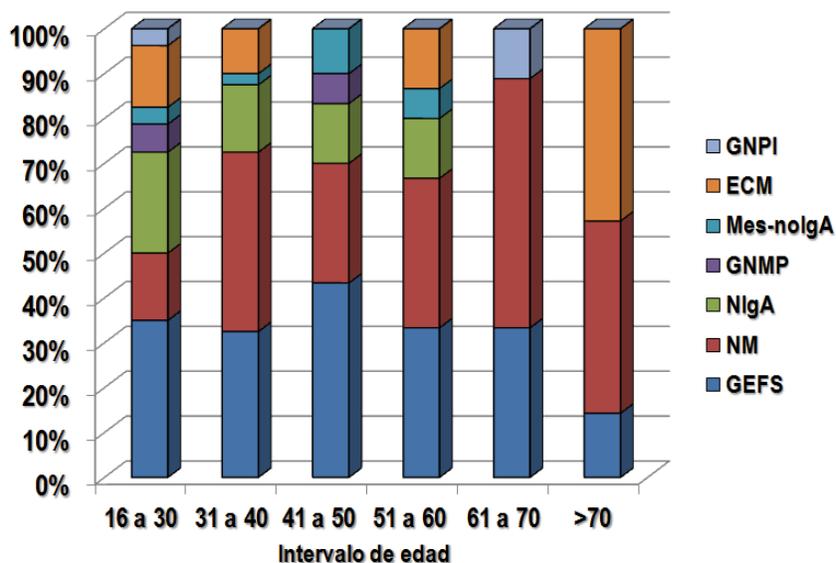


Figura 3. Distribución porcentual de las GNP primarias en los diversos grupos de edad. Glomerulonefritis postinfecciosa (GNPI), enfermedad de cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis mesangial no IgA (Mes-nolGA), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), nefropatía IgA (NIgA), nefropatía membranosa (NM), glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS).

La *Figura 4* describe el número de casos de GN primarias en relación a los diversos grupos de edad. Como se puede observar, la mayor parte de las biopsias se realizaron en personas jóvenes, donde la GEFS representa la mayor frecuencia. Conforme avanza la edad, la glomerulopatía membranosa (después de los 60 años) y la enfermedad de cambios mínimos (después de los 70 años) son las GNP primarias más frecuentes.

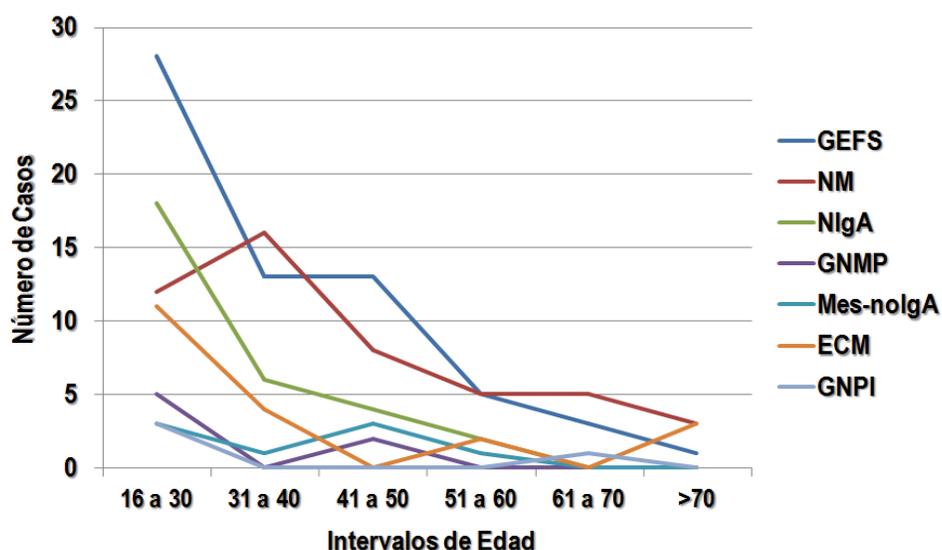


Figura 4. Distribución de glomerulopatías primarias en diversos grupos de edad.

Glomerulonefritis postinfecciosa (GNPI), enfermedad de cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis mesangial no IgA (Mes-nolgA), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), nefropatía IgA (NIgA), nefropatía membranosa (NM), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS).

Glomerulopatías Secundarias (GNS)

Las GNS más comunes fueron aquellas mediadas por complejos inmunes (nefritis lúpica, NL) con 338 casos (80.9%), seguida de diabetes mellitus con 41 casos (9.8%), amiloidosis con 16 casos (3.8%), hereditarias con 12 casos (2.9%), disgammaglobulinemias con 8 casos (1.9%), infecciosas con 3 casos (0.7%), y otras con 16 casos (3.8%, incluyendo glomeruloesclerosis nodular, glomerulopatía fibrilar).

En la población de adultos mayores la GNS más frecuente fue la nefropatía diabética con 10 casos (45.5%), seguida de la amiloidosis con 9 casos (40.9%), disgammaglobulinemia con 2 casos (9.1%). En este subgrupo no se observaron casos de nefritis lúpica; ver *tabla 1*.

Enfermedades Tubulointersticiales (ETI)

Se observaron un total de 28 casos de ETI, correspondiendo 12 casos (42.9%) a nefritis tubulointersticial aguda (NTIa), 11 casos (39.3%) a nefritis tubulointersticial crónica (NTIc) y 5 casos (17.9%) a necrosis tubular aguda (NTA). En adultos mayores sólo se observaron 2 casos que correspondieron a NTIa; ver *tabla 1*.

Glomerulopatías Vasculares (GNV)

Se clasificaron en este grupo un total de 66 biopsias, correspondiendo 60 (90.9%) a glomerulonefritis pauciinmune (GNPaI) y 6 (9.1%) a microangiopatía trombótica (MAT). La GNPaI incluyó el 24% de las biopsias renales de adultos mayores; ver *tabla 1*.

Síndromes Clínicos y Correlación Histopatológica

La distribución de los síndromes clínicos en relación a los grupos de edad se muestra en la *figura 5*. El síndrome de presentación clínica más común a cualquier edad es el síndrome nefrótico (38.0% del grupo total), seguido de anomalías urinarias asintomáticas (28.0%), lesión renal aguda (15.4%), síndrome nefrítico (9.4%) y enfermedad renal crónica (9.2%). En adultos mayores no se observaron casos clasificados como síndrome nefrítico.

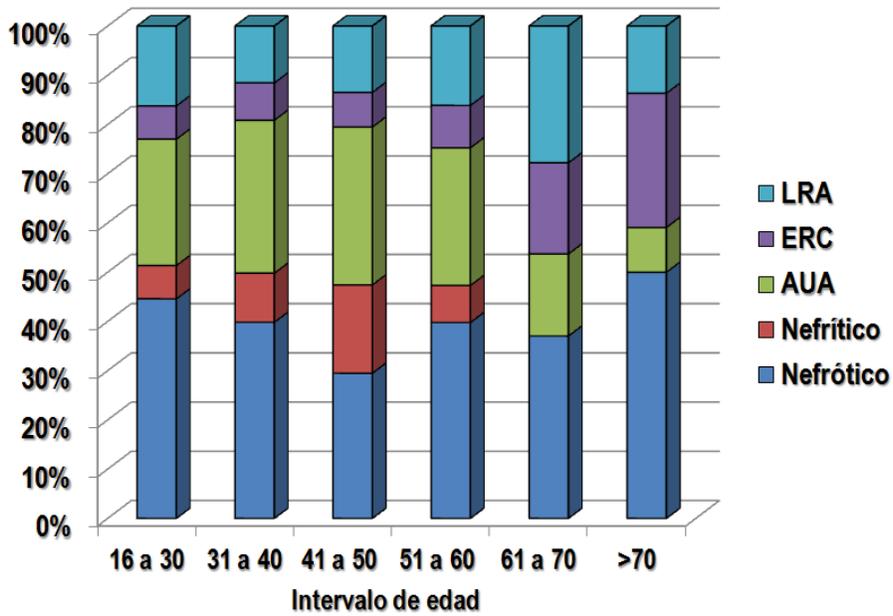


Figura 5. Síndromes Clínicos de Presentación de enfermedades glomerulares en los diversos grupos de edad. En todos los grupos de edad, el porcentaje mayor lo ocupa el síndrome nefrótico. Como ha sido previamente descrito, después de los 60 años aumenta el número de casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva y casos con presentación como enfermedad renal crónica. LRA (*lesión renal aguda*), ERC (*enfermedad renal crónica*), AUA (*anomalías urinarias asintomáticas*).

Glomerulopatías Primarias

En el subgrupo de glomerulopatías primarias, similar al grupo total, el síndrome nefrótico fue la principal forma de presentación (61.9% de los casos), seguida de anomalías urinarias asintomáticas (33.7%). Fueron poco frecuentes los casos con presentación como enfermedad renal crónica (2.8%), síndrome nefrítico (1.1%) ó lesión renal aguda (0.6%).

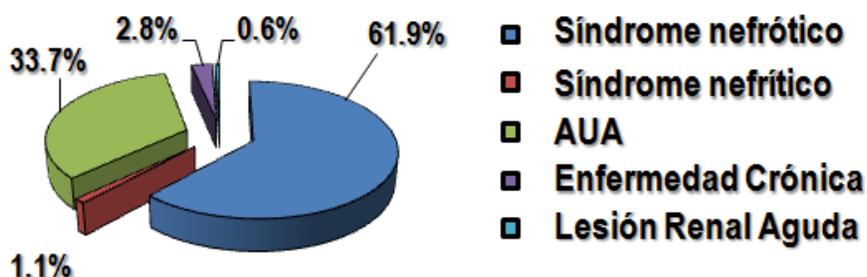


Figura 6. Síndromes clínicos de presentación de las glomerulopatías primarias. Existe un predominio de síndrome nefrótico, seguido de anomalías urinarias asintomáticas (AUA).

En la *tabla 2* se muestra las diversas formas de presentación de las glomerulopatías primarias de acuerdo al diagnóstico histopatológico. La GEFS se presentó con mayor frecuencia como síndrome nefrótico (57.1%) ó anomalías urinarias asintomáticas (36.5%), con un menor porcentaje de casos como enfermedad renal crónica (4.8%) ó síndrome nefrítico (1.6%). La glomerulopatía membranosa se presentó en un alto porcentaje como síndrome nefrótico (91.8%), y sólo en el resto de los casos como anomalías urinarias asintomáticas (8.2%). La nefropatía IgA, se presentó predominantemente como anomalías urinarias asintomáticas (70%), con un 23.3% de casos como síndrome nefrótico, y 3.3% tanto como enfermedad renal crónica como lesión renal aguda. La enfermedad de cambios mínimos se presentó como síndrome nefrótico en el 80% de los casos y como anomalías urinarias asintomáticas en el 20% restante.

Tabla 2. Glomerulopatías primarias y sus principales síndromes de presentación de acuerdo al diagnóstico histopatológico.

PRIMARIAS		Nefrótico	Nefrítico	AUA	ERC	LRA
GEFS	(n=63)	57.1%	1.6%	36.5%	4.8%	0.0%
NM	(n=49)	91.8%	0.0%	8.2%	0.0%	0.0%
NlgA	(n=30)	23.3%	0.0%	70.0%	3.3%	3.3%
GNMP	(n=20)	71.4%	0.0%	14.3%	14.3%	0.0%
Mes-nolgA	(n=8)	12.5%	0.0%	87.5%	0.0%	0.0%
ECM	(n=20)	80.0%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%
GNPI	(n=4)	50.0%	25.0%	25.0%	0.0%	0.0%

AUA: anormalidades urinarias asintomáticas, ERC: enfermedad renal crónica, LRA: lesión renal aguda. GEFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria, NM: nefropatía membranosa, NlgA: nefropatía IgA, GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa, Mes-nolgA: Mesangial no IgA, ECM: enfermedad de cambios mínimos, GNPI: glomerulonefritis postinfecciosa.

La glomerulonefritis membranoproliferativa tuvo su principal presentación clínica como síndrome nefrótico en 71.4%, 14.3% como anormalidades urinarias asintomáticas y 14.3% como enfermedad renal crónica. El resto de glomerulopatías primarias y sus síndromes de presentación se muestran en la tabla 2.

Glomerulopatías Secundarias

En el grupo de pacientes que cursaron con glomerulopatías secundarias, la presentación clínica más frecuente fue también como síndrome nefrótico (36.6%), seguida de anomalías urinarias asintomáticas (27.8%), síndrome nefrítico (14.8%), enfermedad renal crónica (10.5%) y lesión renal aguda (10.3%).

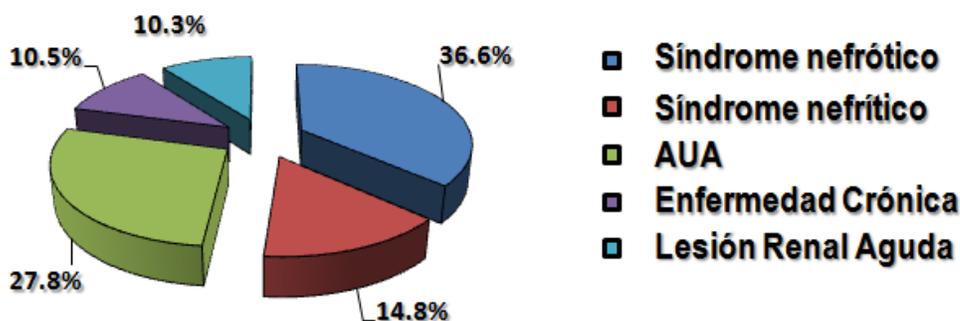


Figura 7. Síndromes clínicos de presentación de las diversas glomerulopatías secundarias. Debido a la gran cantidad de pacientes con nefritis lúpica, el número de pacientes con síndrome nefrótico es mayor con relación a las glomerulopatías primarias. AUA: anomalías urinarias asintomáticas.

Las enfermedades por complejos inmunes fueron las glomerulopatías secundarias más frecuentes (80.8%, n=338), constituyendo la nefritis lúpica la principal de ellas (94.4%, n=319, 76.3% del total); mientras que el resto de los casos los constituyeron amiloidosis (4.7%, n=20) y púrpura de Henoch-Schönlein (0.9%, n=4). En su conjunto, las enfermedades por complejos inmunes se presentaron como síndrome nefrótico en el 34.9% de los casos, anomalías urinarias asintomáticas en 27.2%, síndrome nefrítico en 17.8%, lesión renal aguda en 11.2% y enfermedad renal crónica en 8.9%.

Tabla 3. Glomerulopatías Secundarias y síndromes clínicos de presentación.

SECUNDARIAS		Nefrótico	Nefrítico	AUA	ERC	LRA
Complejos Inmunes	(n=338)	34.9%	17.8%	27.2%	8.9%	11.2%
Metabólicas	(n=41)	63.4%	0.0%	7.3%	24.4%	4.9%
Hereditarias	(n=12)	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Disgammaglobulinemia	(n=8)	25.0%	0.0%	50.0%	0.0%	25.0%
Infeciosas	(n=3)	66.7%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%
Otras	(n=16)	31.3%	12.5%	31.3%	25.0%	0.0%

AUA: anomalidades urinarias asintomáticas, ERC: enfermedad renal crónica, LRA: lesión renal aguda.

Las glomerulopatías secundarias a enfermedades metabólicas (diabetes mellitus), se presentaron en un 63.4% de los casos como síndrome nefrótico, 24.4% como enfermedad renal crónica, 7.3% como anomalidades urinarias asintomáticas y 4.9% como lesión renal aguda.

Las GMP secundarias a enfermedades hereditarias (síndrome de Alport, enfermedad de Fabry, enfermedad de membranas delgadas) se presentaron en el 100% de los casos como anomalidades urinarias asintomáticas. Otras categorías, como las disgammaglobulinemias (crioglobulinas, fibrilar, enfermedad por cadenas ligeras) e infecciosas se describen en la tabla 3.

Enfermedades Tubulointersticiales

Las enfermedades tubulointersticiales se presentaron más frecuentemente como lesión renal aguda (85.7%), mientras que el resto se presentó como anomalías urinarias asintomáticas (7.15%) ó enfermedad renal crónica (7.15%).

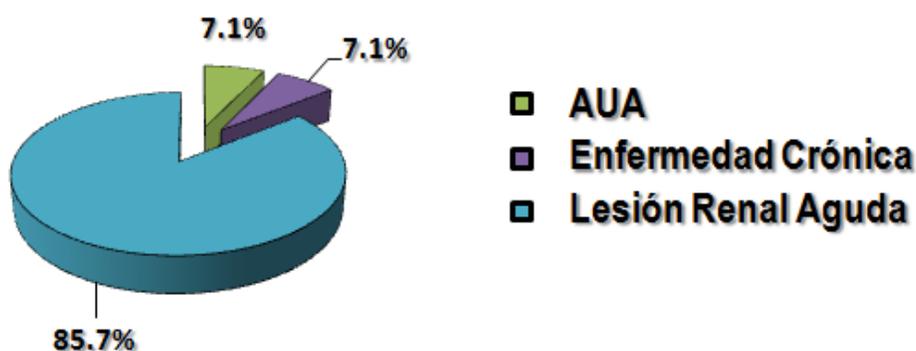


Figura 8. Síndromes clínicos de presentación de las enfermedades tubulointersticiales. Los subtipos agudos (NTIa y NTA) pueden simular una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Los casos de NTIa y NTA que fueron sometidos a biopsia renal se presentaron en el 100% como lesión renal aguda. Las nefritis tubulointersticiales crónicas, predominantemente se presentaron como lesión renal aguda (66.7%), aunque algunas se presentaron como anomalías urinarias asintomáticas (16.65%) ó enfermedad renal crónica (16.65%).

Tabla 4. Síndromes clínicos de presentación de las enfermedades tubulointersticiales.

TUBULOINTERSTICIAL		AUA	ERC	LRA
Nefritis TI aguda	(n=11)	0.0%	0.0%	100%
Nefritis TI crónica	(n=12)	16.6%	16.6%	66.7%
Necrosis Tubular Aguda	(n=5)	0.0%	0.0%	100%

AUA: anomalías urinarias asintomáticas, ERC: enfermedad renal crónica, LRA: lesión renal aguda.

Enfermedades Vasculares

Las enfermedades vasculares (n=66), agruparon 60 casos de glomerulonefritis pauci-inmunes y 6 casos de microangiopatía trombótica. Como era esperable, el mayor porcentaje de los casos (52%) se presentó como lesión renal aguda, seguido por enfermedad renal crónica (32.3%), anomalías urinarias asintomáticas (11.0%), síndrome nefrótico (2.4%) y síndrome nefrítico (2.4%).

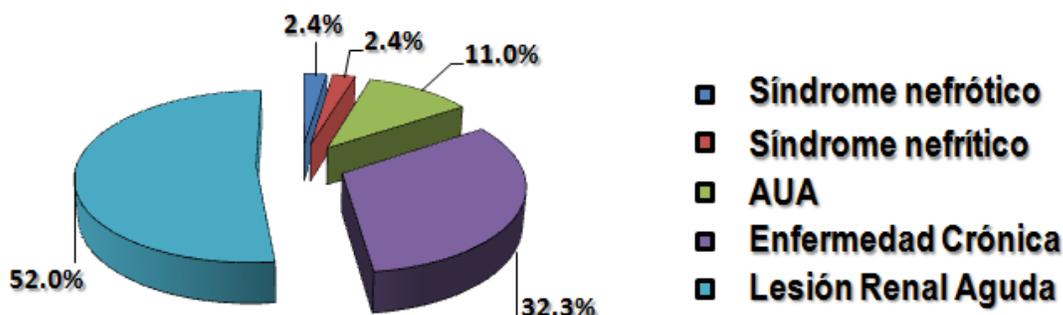


Figura 9. Síndromes clínicos de presentación de las glomerulonefritis con involucro vascular. Destaca la presentación agresiva de éstas enfermedades. AUA: anomalías urinarias asintomáticas.

Las glomerulonefritis pauci-inmunes (n=60), se presentaron como lesión renal aguda en el 61.7% de los casos, anomalías urinarias asintomáticas en 23.3%, enfermedad renal crónica en 8.3%, síndrome nefrótico en 3.3% y síndrome nefrítico 3.3%.

Los casos de microangiopatía trombótica, igualmente se presentaron predominantemente como lesión renal aguda (66.7%), 2 casos (16.6%) se presentaron como síndrome nefrótico y 2 casos más (16.6%) como síndrome nefrítico.

Tabla 5. Síndromes Clínicos de Presentación de las Glomerulonefritis con involucro vascular.

VASCULARES		Nefrótico	Nefrítico	AUA	ERC	LRA
GN Pauci-inmune	(n=60)	3.3%	3.3%	23.3%	8.3%	61.7%
Microangiopatía Trombótica	(n=6)	16.6%	16.6%	0.0%	0.0%	66.7%

AUA: anomalías urinarias asintomáticas, ERC: enfermedad renal crónica, LRA: lesión renal aguda.

Función Glomerular a la Presentación

La tasa de filtración glomerular (TFGe) se estimó al momento de la presentación mediante la fórmula CKD-EPI. Un total de 85 casos (11.9%) se presentaron con eTFG por debajo de los 15mL/min/1.73m²; requiriendo apoyo con terapias dialíticas de soporte 81 casos (11.4%). De ellos, 32 correspondieron a pacientes con nefritis lúpica (39.5%) y 21 a glomerulonefritis pauci-inmune (25.9%).

Dentro de las glomerulopatías primarias, tanto la enfermedad de cambios mínimos como la nefropatía membranosa, se presentaron con el menor deterioro de la eTFG, con el 80% de los casos con función renal por encima de los 60mL/min/1.73m². Por otro lado, la glomerulonefritis membranoproliferativa se presentó en 42.9% de los casos con una TFGe menor a 30mL/min/1.73m².

En las glomerulopatías secundarias, dos terceras partes de aquellas clasificadas dentro de las hereditarias presentaron una TFGe mayor a 60mL/min/1.73m². En éste subgrupo, casi una quinta parte (19.5%) de las nefropatías diabéticas y el 10.4% de aquellas mediadas por complejos inmunes (nefropatía lúpica predominantemente) se presentaron con eTFG menor de 15mL/min/1.73m².

Tabla 6. TFGe a la presentación del cuadro clínico de las diversas GN. Como puede observarse, los padecimientos tubulointersticiales agudos y las glomerulonefritis con involucro vascular suelen presentarse con gran deterioro de la función renal.

	TFGe >90	TFGe 60-89	TFGe 30-59	TFGe 15-29	TFGe <15
PRIMARIA	83	34	47	14	3
GE focal y segmentaria	28.6%	22.2%	39.7%	6.3%	3.2%
Nefropatía membranosa	55.1%	24.5%	6.1%	12.2%	2.0%
Nefropatía IgA	50.0%	10.0%	40.0%	0.0%	0.0%
GN Membranoproliferativa	14.3%	14.3%	28.6%	42.9%	0.0%
GN Mesangial no IgA	62.5%	37.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Enf. Cambios Mínimos	75.0%	5.0%	15.0%	5.0%	0.0%
GN Postinfecciosa	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%
SECUNDARIA	138	72	94	68	46
Complejos Inmunes	35.5%	17.8%	21.0%	15.4%	10.4%
Metabólicas	9.8%	12.2%	31.7%	26.8%	19.5%
Hereditarias	58.3%	8.3%	33.3%	0.0%	0.0%
Disgammaglobulinemias	25.0%	12.5%	12.5%	37.5%	12.5%
Infecciosas	33.3%	0.0%	0.0%	33.3%	33.3%
Otras	25.0%	31.3%	31.3%	6.3%	6.3%
TUBULOINTERSTICIAL	1	2	12	4	9
Nefritis TI aguda	0.0%	0.0%	36.4%	18.2%	45.5%
Nefritis TI crónica	8.3%	16.7%	50.0%	16.7%	8.3%
Necrosis Tubular Aguda	0.0%	0.0%	40.0%	0.0%	60.0%
VASCULARES	5	4	18	17	22
GN Pauci-inmune	8.3%	5.0%	26.7%	25.0%	35.0%
MAT	0.0%	16.7%	33.3%	33.3%	16.7%
GLOMERULOESCLEROSIS GLOBAL	1	0	5	2	5
NO DIAGNÓSTICA	1	2	1	0	0

Como era esperable, las patologías tubulointersticiales agudas (NTIa y NTA), se presentaron en un gran porcentaje (45.5% y 60% respectivamente) con gran deterioro de la función renal (TFGe menor de 15mL/min/1.73m²). De igual manera, el 35% de las glomerulonefritis pauciinmunes y el 16.7% de los casos de microangiopatía trombótica se presentaron con requerimientos dialíticos.

Desenlaces

Seguimiento a 12 meses después del diagnóstico histológico.

En aquellos pacientes en que se contaba con valores de creatinina sérica a los 12 meses del diagnóstico histológico, se estimó nuevamente la TFGe con la fórmula CKD-EPI. Doce meses después del diagnóstico por biopsia renal, 100 pacientes se habían perdido al seguimiento (14%), 134 pacientes (18.9%) aún no cumplen los 12 meses de seguimiento, y 18 pacientes (2.5%), fallecieron en éste período (figura 1).

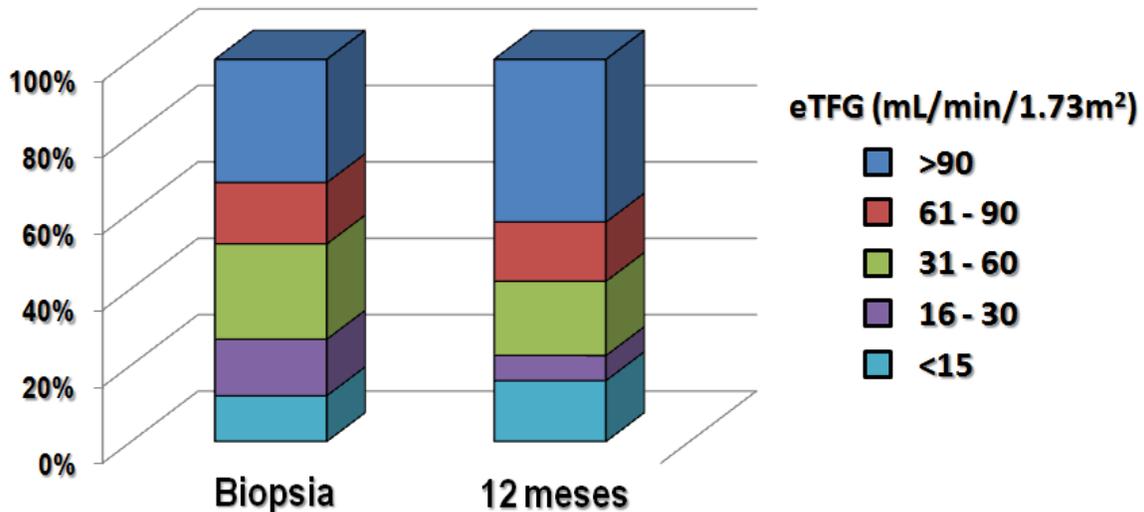


Figura 10. Porcentaje de pacientes en cada categoría de TFGe al momento de la presentación (biopsia) y a los 12 meses de seguimiento.

De los 458 pacientes (64.5% del total) que cumplieron seguimiento de 12 meses, 123 (26.9%) mejoraron su estadio de enfermedad renal crónica, 124 (27.0%) lo empeoraron, y 211 (46.1%) se mantuvieron en el mismo estadio. Un total de 54 pacientes (11.8%) habían ya requerido terapia de sustitución renal al final de éste período de seguimiento.

Glomerulopatías Primarias

Después de 12 meses del diagnóstico y de tratamiento médico instituido, la GMP primaria con mejor respuesta al tratamiento fue la enfermedad de cambios mínimos. En este grupo, 16 pacientes (80%) presentaron remisión completa, 2 pacientes (10%) remisión parcial, 1 paciente (5%) no respondió y 1 paciente (5%) falleció por complicaciones infecciosas de la inmunosupresión. A pesar de que 3 pacientes no experimentaron remisión completa, ninguno de los pacientes presentó deterioro de la TFGe (100% permanecieron estables o mejoraron su TFGe inicial), ver *figura 11*.

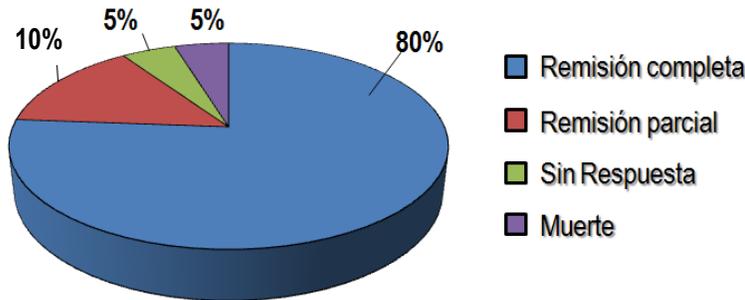
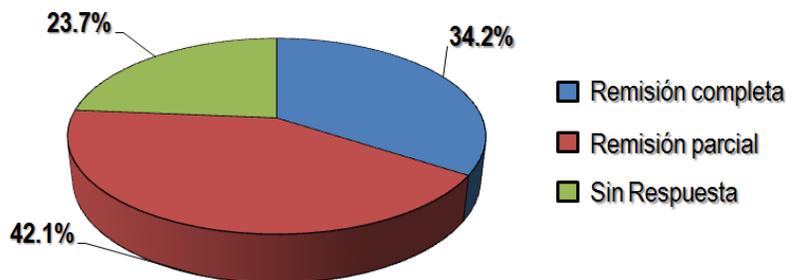


Figura 11. Respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 12 meses, de pacientes con enfermedad de cambios mínimos.

En el grupo de pacientes con GEFS, 38 pacientes completaron seguimiento de 12 meses. De éstos, 29 pacientes (76.3%) presentaron respuesta al tratamiento (34.2% remisión completa, 42.1% remisión parcial), 9 pacientes (23.7%) no respondieron al tratamiento, de los cuales 5 (13.2%) requirieron terapia sustitutiva, *figura 12*.

Figura 12. Respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 12 meses, de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.



En el grupo de pacientes con nefropatía membranosa, se registró una muerte por complicaciones infecciosas durante la inducción. Un total de 31 pacientes completaron seguimiento de 12 meses; 23 pacientes (74.2%) presentaron respuesta al tratamiento (35.4% remisión completa, 38.7% remisión parcial), 8 pacientes (25.8%) no respondieron al tratamiento. Ningún caso requirió terapia sustitutiva, *figura 13*.

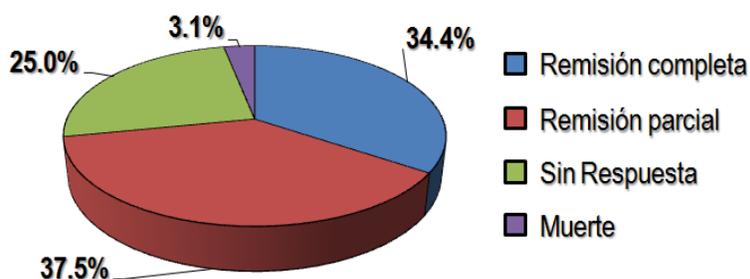
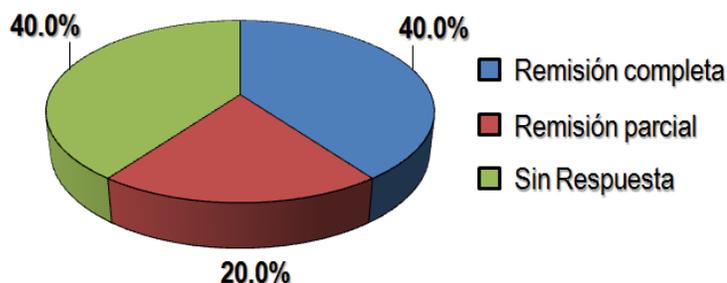


Figura 13. Respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 12 meses de pacientes con nefropatía membranosa.

Un total de 25 pacientes con nefropatía IgA completaron el seguimiento de 12 meses; 15 pacientes (60%) presentaron respuesta al tratamiento (40% remisión completa, 20% remisión parcial) y 40% no presentaron respuesta. Dos casos progresaron a enfermedad renal crónica terminal, *figura 14*.

Figura 14. Respuesta al tratamiento a los 12 meses, pacientes con nefropatía IgA.



Si bien se describe el resto de glomerulopatías primarias en la *tabla 7*, el número de pacientes que terminaron un seguimiento de 12 meses en cada una de ellas fue menor de 10 pacientes.

Tabla 7. Estado de los pacientes con glomerulopatías primarias tras 12 meses de tratamiento.

PRIMARIAS	MEJORÍA	DETERIORO	ESTABLE	MUERTES	T.S.
GEFS (n=39)	20.5%	25.6%	53.8%	0	7.7%
NM (n=31)	12.9%	25.8%	61.3%	1	0.0%
NIgA (n=25)	4.0%	24.0%	72.0%	0	0.0%
GNMP (n=3)	33.3%	33.3%	33.3%	0	33.3%
Mes-nolgA (n=5)	0.0%	20.0%	80.0%	0	0.0%
ECM (n=19)	31.6%	0.0%	68.4%	1	0.0%
GNPI (n=3)	0.0%	0.0%	100%	0	0.0%

T.S.: Terapia Sustitutiva. GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, NM: nefropatía membranosa, NIgA: nefropatía por IgA, GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa, Mes-nolgA: glomerulonefritis mesangial no IgA, ECM: enfermedad de cambios mínimos, GNPI: glomerulonefritis postinfecciosa.

Glomerulopatías Secundarias

Como bien se describió previamente, la mayor parte de las GMP secundarias correspondieron a aquellas mediadas por complejos inmunes (primordialmente nefritis lúpica). Dentro de éste grupo, 8 pacientes fallecieron (6 por complicaciones infecciosas asociadas a la inducción, 1 por peritonitis complicada y 1 por hipoglucemia severa). Se completó el seguimiento de 12 meses en 236 pacientes, de las cuales 141 pacientes (59.7%) presentaron respuesta al tratamiento (26.6% remisión completa, 31.1% remisión parcial); 95 pacientes (38.9%) no respondieron al tratamiento, 31 de las cuales (12.7%) requirieron terapia sustitutiva de la función renal, *figura 15*.

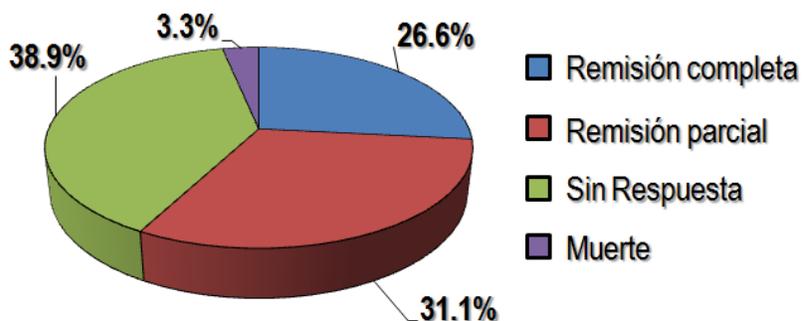


Figura 15. Respuesta al tratamiento a 12 meses de seguimiento de pacientes con nefritis lúpica.

De los pacientes con diabetes mellitus (GMP secundarias metabólicas), un gran número fueron perdidos del seguimiento (posiblemente por referencia a instituciones de segundo nivel), completando sólo 14 pacientes el seguimiento de 12 meses. Sólo 3 pacientes (21.4%) mejoraron su función renal tras el ajuste farmacológico, 8 pacientes permanecieron estables tras 12 meses de seguimiento y 6 progresaron su etapa de enfermedad renal crónica, 2 de los cuáles requirieron terapia de sustitución de la función renal, *tabla 8*.

Tabla 8. Estado de los pacientes con glomerulopatías secundarias tras 12 meses de tratamiento.

SECUNDARIAS		MEJORÍA	DETERIORO	ESTABLE	MUERTES	DIÁLISIS
Complejos Inmunes	(n=236)	29.7%	26.7%	43.6%	8	15.6%
Metabólicas	(n=13)	0.0%	38.5%	61.5%	1	0.0%
Hereditarias	(n=7)	28.6%	14.3%	57.1%	0	0.0%
Disgammaglobulinemia	(n=7)	28.6%	71.4%	0.0%	0	28.6%
Infecciosas	(n=1)	0.0%	100%	0.0%	1	100%
Otras	(n=8)	12.5%	12.5%	75.0%	0	0.0%

En el grupo de nefropatías hereditarias, 7 pacientes completaron 12 meses de seguimiento. Sólo uno de ellos (14.3%) progresó en su etapa de enfermedad renal crónica, mientras que el resto (85.7%) se mantiene estable y en seguimiento. Ningún caso progresó a enfermedad renal crónica terminal.

De los pacientes clasificados como disgammaglobulinemias (crioglobulinas, glomerulopatía fibrilar, enfermedad por cadenas ligeras), 7 pacientes han completado seguimiento de 12 meses. Dos pacientes (28.6%) presentaron mejoría de la función renal, mientras que 5 pacientes (71.4%) han deteriorado en su etapa de enfermedad renal crónica, 2 de los cuales progresaron a enfermedad renal crónica terminal.

En los dos casos de glomerulopatías secundarias a infecciones que completaron 12 meses de seguimiento, (ambos con nefropatía asociada a VIH), uno falleció secundario a una infección oportunista y otro progresó a enfermedad renal crónica terminal.

Enfermedades Túbulo-Intersticiales

Debido a la naturaleza aguda de dos de los padecimientos en éste subgrupo (NTIa y NTA), el pronóstico fue bueno. El 100% de los casos biopsiados con NTA presentaron mejoría de la función renal, mientras que el 80% de los casos con NTIa mejoraron y 20% permanecieron estables en su función renal, *tabla 9*. En el subgrupo de NTIc, 8 pacientes terminaron el seguimiento de 12 meses, 2 de ellos (25%) presentaron mejoría de la función renal, 2 más (25%) permanecieron sin cambios, y 4 progresaron (50%), dos de ellos (25%) a enfermedad renal crónica terminal.

Tabla 9. Estado de los pacientes con enfermedades túbulo-intersticiales a los 12 meses de la presentación.

TUBULOINTERSTICIAL		MEJORÍA	DETERIORO	ESTABLE	MUERTE	T.S.
Nefritis TI aguda	(n=10)	80.0%	0.0%	20.0%	0	0%
Nefritis TI crónica	(n=8)	25.0%	50.0%	25.0%	0	12.5%
Necrosis Tubular Aguda	(n=5)	100%	0.0%	0.0%	0	0%

T.S. Terapia Sustitutiva.

Glomerulopatías con Afección Vascular

En el grupo de glomerulopatías pauci-inmunes, 6 pacientes fallecieron (3 por infecciones secundarias a la inmunosupresión y 3 por manifestaciones sistémicas de la enfermedad de base); 39 pacientes completaron seguimiento de 12 meses.

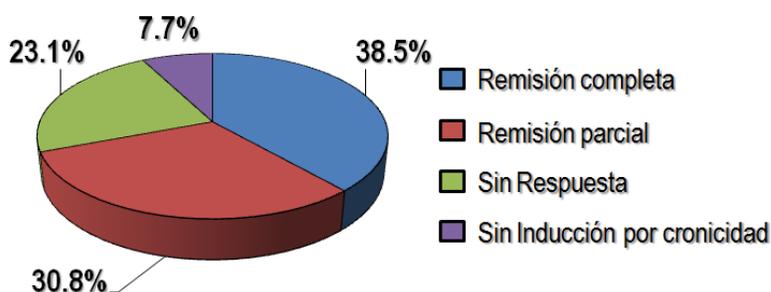


Figura 16. Respuesta al tratamiento a los 12 meses de seguimiento, pacientes con glomerulonefritis pauci-inmunes.

Un total de 27 pacientes (69.2%) presentaron respuesta al tratamiento (38.5% remisión completa, 30.7% remisión parcial). Nueve pacientes (23.1%) requirieron terapia sustitutiva (en 6 casos se intentó tratamiento inmunosupresor sin éxito y en 3 casos se suspendió desde la presentación por el grado de cronicidad). Tres pacientes más se encuentran fuera de hemodiálisis, sin criterios de remisión por persistencia de la proteinuria.

En el grupo de microangiopatía trombótica, 5 pacientes cumplieron seguimiento por 12 meses. Tres pacientes (60%) presentaron respuesta al tratamiento (sólo uno con mejoría en la eTFG y dos lograron estabilizarse), mientras que dos pacientes (40%) no respondieron, uno de ellos progresó a enfermedad renal crónica terminal.

Tabla 10. Estado de los pacientes con glomerulopatías con afección vascular a los 12 meses del seguimiento.

VASCULARES		MEJORÍA	DETERIORO	ESTABLE	MUERTES	T.S.
GN Pauci-inmune	(n=39)	48.7%	35.9%	15.4%	6	23.1%
Microangiopatía Trombótica	(n=5)	20.0%	40.0%	20.0%	0	20.0%

T.S. *Terapia Sustitutiva.*

Complicaciones del Procedimiento de Biopsia Renal

Para el análisis de complicaciones se dispuso de la información de 620 procedimientos percutáneos guiados por ultrasonido, 3 procedimientos transyugulares, 2 procedimientos guiados por tomografía y se excluyeron 85 casos en que la información del expediente clínico respecto al procedimiento fue incompleta.

Análisis de Seguridad

Se demostró la formación de hematoma renal (de cualquier dimensión) en 168 casos de biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido (27.1%); de los cuáles 156 (92.9%) fueron menores a 5mm. En 3 casos se presentó hematuria macroscópica que no requirió intervención.

Un total de 12 pacientes fueron clasificados como complicaciones mayores (1.9%): 1 caso de hematoma infectado (0.16%), y 11 casos de hematomas que requirieron transfusión sanguínea (1.7%), dos de ellos requirieron embolización de la arteria renal y uno de éstos últimos falleció por complicaciones del sangrado (0.16%).

Tabla 11. Análisis Univariado de Factores Asociados con complicaciones en el procedimiento de biopsia renal percutánea.

VARIABLES	Complicaciones	Sin	RR	95% IC	Valor p
	Mayores (n=12)	Complicación (n=608)			
Edad > 65 años	1 (8.3%)	41 (6.7%)	1.2	0.15-9.9	0.572
Sexo Femenino	12 (100%)	415 (68.2%)	--	--	--
Diagnóstico LEG	8 (66.7%)	276 (45.4%)	2.4	0.7-8.0	0.121
PA sistólica > 140mmHg	7 (58.5%)	176 (28.9%)	3.4	1.06-10.8	0.036
PA diastólica > 90mmHg	8 (66.7%)	192 (31.6%)	4.3	1.27-14.3	0.015
TFGe <15mL/min	4 (33.3%)	72 (11.8%)	3.7	1.09-12.6	0.048
BUN > 60mg/dL	5 (41.7%)	69 (11.3%)	5.5	1.69-17.7	0.009
Índice Pr/Cr > 3g/g	5 (41.7%)	322 (53.0%)	0.63	0.19-2.0	0.312
Más de 3 pases*	1 (8.3%)	30 (4.9%)	1.6	0.20-13.0	0.485

RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza. * Pases: número de veces que la aguja penetra el tejido renal.

Las complicaciones mayores fueron más frecuentes en aquellos con hipertensión arterial tanto sistólica (RR 3.4 si es mayor de 140mmHg) como diastólica (RR 4.3 si es mayor de 90mmHg), así como en aquellos con tasa de filtración glomerular estimada menor de 15mL/min/1.73m² S.C (RR 3.7) y niveles de nitrógeno ureico en sangre mayores de 60mg/dL (RR 5.5), *tabla 11*.

Análisis de Eficiencia

Se encontró una mediana de dos disparos y dos pases por procedimiento, obteniendo una media de glomérulos de 19.36 +/- 10.0. En 535 casos se obtuvieron 10 o más glomérulos (86.3%), 72 casos de 6 a 10 glomérulos (11.6%) y en 13 casos (2.1%) menos de 5 glomérulos. Fue posible establecer un diagnóstico histopatológico en 617 casos (99.9%), 3 casos con diagnóstico descriptivo y no se encontraron casos sin material para análisis.

Tabla 12. Comparación en la incidencia de complicaciones del procedimiento de biopsia renal percutánea en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

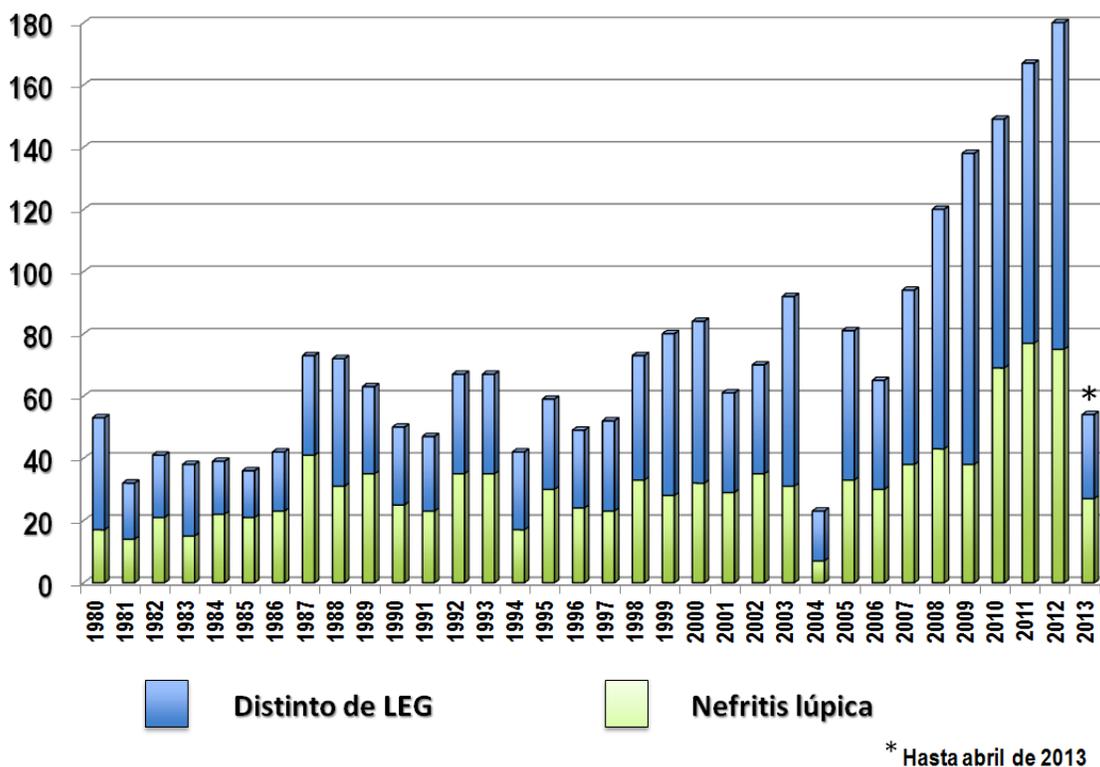
PARÁMETRO	Michaca et al, 1970-1996 (n=1005)	Torres et al, 1998-2008 (n=623)	Mejía-Vilet et al, 2008-2013 (n=620)
Eficacia (%)	88.7%	97.6%	99.7%
Complicaciones Mayores (%)	2.48%	2.24%	1.94%
Complicaciones Menores (%)	8.65%	15.4%	25.2%
Mortalidad	0.10%	0%%	0.16%

6.- DISCUSIÓN

La epidemiología y presentación clínica de las diversas enfermedades glomerulares varía entre regiones y países del mundo. Ésta es la primera serie de correlación clínico-patológica informada en México, a la par de otros reportes en Latinoamérica (Colombia y Brasil^{8,15}).

A diferencia de lo informado en otras series^{8,9,15,22}, el número de casos de glomerulopatías secundarias (58.6%) fue mayor a las glomerulopatías primarias (25.5%). Esto posiblemente obedece a un sesgo de referencia, en particular dadas las elevadas cifras de nefritis lúpica (44.9% del total), ya que el INNSZ funciona como un centro de referencia de enfermedades reumatológicas en México (*ver figura 17*). De igual forma, el elevado número de casos de vasculitis (8.4% del total) obedece a dicho sesgo.

Figura 17. Biopsias renales en el INNSZ de 1980 a abril de 2013. Un gran porcentaje corresponde a nefritis lúpica.



Dentro de las glomerulopatías primarias, de forma similar a las series de Brasil⁸ (24.6%) y Colombia¹⁵ (27.7%), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la más numerosa (34.8% en el presente trabajo). Esto contrasta con la alta prevalencia de nefropatía por IgA en países asiáticos^{10,11,22,23,24}, y en Australia²⁵; así como el predominio de la nefropatía membranosa en caucásicos^{6,9}.

La media de edad al momento de la biopsia renal fue de 36.6 años (rango 16 a 84 años) similar a lo informado en otras poblaciones, con sólo 7% de los casos en mayores de 65 años. Acorde a lo descrito en otras series^{6,9}, la GEFS fue un padecimiento predominante en los pacientes más jóvenes, y a mayores edades, tanto la nefropatía membranosa y la enfermedad de cambios mínimos son más frecuentes (*Figura 4*).

El principal síndrome clínico de presentación, de forma similar a los reportes latinoamericanos^{8,15} y de España^{6,7} es el síndrome nefrótico (38% de los casos); constituyendo la nefritis membranosa la principal etiología de éste síndrome, seguida de la GEFS y la enfermedad de cambios mínimos. Esto contrasta con la mayor frecuencia de anormalidades urinarias asintomáticas en otras series^{9,10}, posiblemente debido a los distintos criterios clínicos para realizar el procedimiento de biopsia (*tabla 14*).

Mención especial en este trabajo merece la gran población de pacientes con nefritis lúpica. Ésta subpoblación se presentó más frecuentemente como síndrome nefrótico, seguido de anormalidades urinarias asintomáticas. Es bien conocido que la nefritis lúpica es la principal etiología de glomerulopatías secundarias que son biopsiadas, sin embargo, en otras series el porcentaje no supera el 11-15% de la población^{7,11,15,22}. Esta población de pacientes con lupus eritematoso generalizado y biopsia renal constituyen una importante fuente de información que se analizará en estudios posteriores.

	BRASIL Polito et al (7) n=9617	COLOMBIA Arias et al (14) n=1040	ITALIA Gesualdo et al (8) n=15161	REPÚBLICA CHECA Rychlik et al (31) n=3874	COREA Choi et al (10) n=4514	CHINA Li et al (19) n=13519	AUSTRALIA Briganti et al (22)	SUDAFRICA Okpechi et al (29) n=1753	MEXICO Mejía-Vilet et al n=717
ECM (%)	15.5	10.6	9.2	12.5	26.6	0.9	4.4	6.0	11.0
GEFS (%)	24.6	34.8	13.2	10.8	4.6	6.0	16.9	10.5	34.8
NM (%)	20.7	10.6	23.4	9.3	11.8	9.9	10.6	18.5	27.1
NlgA (%)	20.1	11.8	34.5	34.5	22.1	45.3	34.1	5.8	16.6
GNMP (%)	4.2	--	1.7	4.6	5.9	3.9	2.2	20.4	3.9
LEG (%)	--	10.7	--	--	--	2.8	--	8.2	2.2
	Niños y Adultos	Adultos	Niños y Adultos	Niños y Adultos	Adultos	Niños y Adultos	Niños y Adultos	Adultos	Adultos

Tabla 13. Distribución de las Glomerulopatías Primarias y el porcentaje de pacientes con nefritis lúpica en diversas series reportadas. Se observa cómo en países Latinoamericanos la GEFS es la principal etiología, mientras que en países Europeos corresponde a la nefropatía por IgA. En nuestro centro es poco frecuente la GN postinfecciosa, cuya incidencia aumenta en países subdesarrollados. *ECM: enfermedad de cambios mínimos, GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, NM: nefropatía membranosa, NlgA: nefropatía por IgA, GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa, LEG: nefritis lúpica.*

	BRASIL Polito et al(7) n=9617	ESPAÑA Rivera et al (6) n=9378	ITALIA Gesualdo et al (8) n=15161	COREA Choi et al (10) n=4514	JAPÓN Research Group (27) n=1850	EMIRATOS ÁRABES Yahya et al (30) n=490 [⊠]	EGIPTO Barsoum et al (28) n=9378	SUDAFRICA Okpechi et al (29) n=1753	MEXICO Mejia-Vilet et al n=717
ECM (%)	20.7	17.1	12	53.3	37.7	26.6	16.5	3.6	5.9
GEFS (%)	27	14.1	12.3	10.6	9	15.4	22.6	5.9	13.3
NM (%)	18.6	22.9	32.9	10.5	23.3	28.3	12.7	11.6	16.7
NlgA (%)	4.2	4.5	2.4	4.1	19.2	3.2	15.8	7.6	2.6
GNMP (%)	1.9	6.5	4.6	9.2	--	--	13.5	10.4	2.2
LEG (%)	8.2	--	--	--	--	26.6	--	17.2	40.3
	Niños y Adultos	Adultos		Sólo primarias		Adultos	Niños y Adultos	*HIVAN 12.2 Adultos	Adultos

Tabla 14. Principales etiologías de Síndrome Nefrótico alrededor del mundo. Se observa cómo en Brasil la principal etiología es la GEFS, mientras que en México, al igual que en España, existe un predominio de MN. Se observa también el gran porcentaje que ocupa la población con nefritis lúpica en el presente trabajo. *ECM: enfermedad de cambios mínimos, GEFS: glomeruloesclerosis focal y*

Igualmente, destaca el gran porcentaje (8.4%) de casos de vasculitis, a diferencia de otras poblaciones^{8,22} (menos del 1%). Este subgrupo de pacientes, si bien es conocida su presentación agresiva como glomerulonefritis rápidamente progresiva (61.7% de los casos), cabe resaltar que pueden manifestarse como anomalías urinarias asintomáticas (particularmente en adultos mayores), enfermedad renal crónica e inclusive como síndrome nefrótico.

A diferencia de otras series en las que no se documenta función renal al momento de la biopsia, en el presente trabajo se obtuvo la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en dicho momento, es decir cuando se estableció el diagnóstico etiológico.

La TFGe media de la población fue de 66mL/min/1.73m², la cual es menor que lo reportado en otras series. Como era esperable, los padecimientos tubulointersticiales agudos y las vasculitis se presentaron con el mayor deterioro. Sin embargo, se muestra también el buen pronóstico de recuperación de la función renal de los primeros, con mejoría en más del 80% de los casos.

En el análisis descriptivo de desenlaces a 12 meses del seguimiento, se observa como la media de TFGe disminuyó a 47.2mL/min/1.73m² en el total de la población. Similar a lo informado en otras series^{23,25}, la mejor respuesta al tratamiento entre las glomerulopatías primarias se observó en enfermedad de cambios mínimos (80% de remisión completa y 10% de remisión parcial), mientras que las tasas de respuesta fueron menores para la NM (34.4% remisión completa y 37.5% remisión parcial) y la GEFS (34.2% remisión completa y 42.1% remisión parcial), ésta última con el mayor número de casos de progresión a enfermedad renal crónica terminal en el período de observación.

Si bien, no se realizó un análisis de los diversos tratamientos para nefritis lúpica; éste subgrupo de pacientes tuvo una respuesta (remisión parcial y completa) de 57.7% a 12 meses (26.6% remisión completa y 31.1% remisión parcial), porcentaje similar a estudios prospectivos en ésta patología^{26,27,28} y que posiblemente puede ser mayor al extender el período de seguimiento como se ha descrito.

Los pacientes con vasculitis respondieron en un 69.3% al tratamiento (38.5% remisión completa y 30.8% remisión parcial), con un 23.1% de los casos progresando a enfermedad renal crónica terminal.

Por último, se incluyó en el presente trabajo el análisis de seguridad y eficacia que respalda al procedimiento de biopsia renal, con bajo porcentaje de complicaciones mayores (1.9%) y alta eficacia (99.7%). Como se muestra en la *tabla 12*, la tasa de complicaciones se reduce con los avances en la técnica y el material utilizado, mientras que el mayor número de complicaciones menores observado obedece a la utilización protocolizada del ultrasonido post-procedimiento. Para la prevención de complicaciones es recomendable un control adecuado de la presión arterial, y posiblemente especial atención en los casos con deterioro grave de la función renal y niveles elevados de nitrógeno ureico, marcador de otras toxinas urémicas que pueden alterar la hemostasia como el ácido guanidinosuccínico, ácidos fenólicos y metilguanidina²⁹. En estos casos particulares, es recomendable realizar medidas de prevención como hemodiálisis, eritropoyetina, desmopresina como se ha descrito en estudios previos²⁹.

Las limitaciones del presente estudio son las inherentes a un estudio retrospectivo y claramente no representa fielmente a la población general de México debido a que se trata de un centro de referencia. El análisis de desenlaces pretende presentar un panorama general, dado que no se analizaron a fondo los factores involucrados en el tratamiento.

7.- CONCLUSIONES

La epidemiología de las enfermedades glomerulares es variable alrededor del mundo. En éste trabajo describimos los síndromes clínicos de presentación de las diversas enfermedades glomerulares en un centro de referencia en México, observando grandes diferencias atribuibles a la gran población con padecimientos inmunológicos. Sin embargo, en el subgrupo de glomerulopatías primarias se observa una epidemiología similar a la observada en poblaciones latinoamericanas. Cabe subrayar que nuestra población no es representativa de la población del país por tratarse de un centro de referencia.

La biopsia renal percutánea es un procedimiento seguro y eficaz, el registro clínico y patológico de los resultados obtenidos es importante para el estudio de estos padecimientos en cada centro.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-2047.
2. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD Stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 245-252.
3. Cusumano AM, González Bedat MC, García-García G, Maury Fernández S, Lugon JR, Poblete Badal H, Elgueta Miranda S, Gómez R, Cerdas Calderón M, Almaguer López M, Moscoso Tobar J, Leiva Merino R, Sánchez Polo JV, Lou Meda R, Franco Acosta BV, Ayala Ferrari R, Escudero E, Saavedra López A, Mena Castro E, Milanés CL, Carlini R, Duro García V. *Latin American Dialysis and Renal Transplant Registry: 2008 Report (data 2006)*. *Clinical Nephrology* 2010; 74 (Suppl 1): S3-S8.
4. United States Renal Data System. 2012 Annual Data Report. www.usrds.org
5. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2004; 13: 661-665.
6. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. *Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999*. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594-1602.
7. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez García R. *Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain*. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
8. Polito MG, Ribeiro de Moura LA, Mastroianni Kirsztajn G. *An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies*. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 490-496.
9. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. *Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years*. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-426.

10. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nationwide and Long-Term Survey of Primary Glomerulonephritis in Japan as Observed in 1850 Biopsied Cases.* Nephron 1999; 82: 205-213.
11. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, Tta SK, Lee TY, Kim PK. *An analysis of 4514 cases of Renal Biopsy in Korea.* Yonsei Medical Journal 2001; 42(2): 247-251.
12. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, Mahala B, Wearne N, Alagbe S, Barday Z, Arendse C, Rayner B. *Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database.* Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1853-1861.
13. Rychlik I, Jancova E, Tesai V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, Stejskalová A, dusek J, Herout V. *The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000.* Nephrol Dial Transplant 2004, 19: 3040-3049.
14. Yahya TM, Pingle A, Boobes Y, Pingle S. *Analysis of 490 kidney biopsies: Data from the United Arab Emirates renal diseases registry.* J Nephrol 1997; 11: 148-150.
15. Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M. *Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database.* Sao Paulo Med J 2009; 127,39: 140-144.
16. González-Michaca L, Chew-Wong A, Soltero L, Gamba G, Correa-Rotter R. *Percutaneous kidney biopsy, analysis of 26 years complication rate and risk factors.* Rev Invest Clin 2000; 52(2): 125-131.
17. Torres-Muñoz A, Valdéz-Ortíz R, González-Parra C, Espinoza-Dávila E, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R. *Percutaneous renal biopsy of native kidneys: efficiency, safety and risk factors associated with major complications.* Arch Med Sci 2011; 7(5): 823-831.
18. Golbus J, Mccune J. *Lupus Nephritis.* Rheum Dis Clin North Am 1994, 213-236.

19. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Apel G; LUNAR Investigator Group. *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.* *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-1226.
20. NKF – DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.
21. KDIGO 2012 clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
22. Lei-Shi Li, Zhi-Hong Liu. *Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies.* *Kidney Int* 2004; 66: 920-923.
23. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukuyama K. *Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan.* *Kidney Int* 2004; 66: 914-919.
24. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, LeeHY. *Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience.* *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2406-2410.
25. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, Sinclair R, McNeil JJ, Atkins RC. *The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia.* *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1364-1367.
26. Hui M, Garner R, Rees F, Bavakunji R, Daniel P, Varughese S, Srikanth A, Andres M, Pearce F, Leung J, Lim K, Regan M, Lanyon P. *Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK.* *Lupus* 2013; 22: 328-332.
27. Houssiau FA, Vasconcelos C, Cervera R et al. *Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide.* *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(8):2121-2131.

28. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, and the Aspreva Lupus Management Study Group. *Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for INduction Treatment of Lupus Nephritis*. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1103-1112.
29. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. *Evidence-based treatment recommendation for uremic bleeding*. Nature Clin Pract Nephrol 2007; 3(3): 138-153.
30. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nationwide and Long-Term Survey of Primary Glomerulonephritis in Japan as Observed in 1,850 Biopsied Cases*. Nephron 1999; 82: 205-213.
31. Barsoum RS, Francis MR. *Spectrum of Glomerulonephritis in Egypt*. Saudi J Kidney Dis Transplant 2000; 11(3): 421-429.
32. Okpechi I, Swanepoel C, Duffiel M, Mahala B, Wearne N, Alagbe S, Barday Z, Arendse C, Rayer B. *Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database*. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1853-1861.
33. Yahya TM, Pingle A, Boobes Y, Pingle S. *Analysis of 490 kidney biopsies: data from the United Arab Emirates Renal Diseases Registry*. J Nephrol 1998; 11(3): 148-150.
34. Rychlik I, Jancova E, Tesai V, Kilsky a, Lacha J, Stejskal J, Stejskalová A, Dusek J, Herout V, on behalf of the Czech Registry of Renal Biopsies. *The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000*. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3040-3049.