



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
MEDICINA INTERNA**

***"PERFIL EPIDEMIOLOGICO DE LAS GLOMERULOPATIAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO:
ESTUDIO DE COHORTE CON SEGUIMIENTO A 5 AÑOS".***

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

**DRA. DANIELA SAAVEDRA BECERRIL
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

Ciudad de México, Julio de 2019.



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.

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	2
LISTA DE FIGURAS Y GRAFICOS.....	3
ABREVIATURAS	4
1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1 Anatomía funcional del glomérulo.....	6
2.2 Mecanismo de daño glomerular	8
2.3 Patrones histológicos de lesiones glomerulares.....	9
2.4 Presentación clínica de las enfermedades glomerulares	10
2.5 Epidemiología de las glomerulopatías	11
2.6 Epidemiología de las glomerulopatías en México	13
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	14
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	14
5. JUSTIFICACIÓN:.....	15
6. OBJETIVOS	16
7. HIPÓTESIS:	17
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8.1 Diseño del estudio	18
8.2 Análisis estadístico.....	18
8.3 Población de estudio	18
8.4 Lugar y tiempo de estudio	18
8.5 Tamaño de la muestra	18
8.6 Criterios de selección	19
8.7 Descripción de las variables	20
9. Aspectos éticos y de bioseguridad	23
10. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSION	34

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por brindarme todo su amor y apoyo incondicional durante esta etapa como lo han hecho durante toda mi vida, por toda su comprensión durante toda mi formación profesional y personal, su cariño y por darme fuerzas cuando sentía que ya no las tenía, gracias a ellos he alcanzado el lugar en el que estoy ahora y logrado todas mis metas.

A mi hermana Valeria, que siempre me he mostrado su apoyo y complicidad; eres una de las personas más importantes en mi vida y una de las mejores científicas que conozco, gracias por demostrarme que con perseverancia y tenacidad se pueden lograr grandes cosas.

A Miguel, por acompañarme durante estos 4 años, por su sincero cariño y confianza. Hiciste de mi residencia una de las mejores etapas de mi vida y me enseñaste lo que es mi verdadera amistad.

A mi tutor, el Dr. Rafael Valdez, por su ejemplo de perseverancia y constancia, por su paciencia, confianza, profesionalismo y por todo su apoyo y tiempo invertido para llevar a cabo este proyecto, gracias por transmitirme sus conocimientos y sobretodo, por ser una excelente persona.

A Leidy Díaz, por permitirme ser parte de este gran equipo de trabajo, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de este proyecto, además de haberme brindado su amistad.

A mi maestro, el Dr. Victor Hugo Rosales, quien ha sido imprescindible para mi formación como internista, y por enseñarme que para ser un buen médico se necesita primero, ser una buena persona.

A mis compañeros de generación, que me apoyaron y acompañarme en este largo camino.

Al Hospital General de México, por la oportunidad de formarme como especialista en una de las más grandes Instituciones de salud en el país y aprender de sus pacientes, y por haberme permitido conocer a excelentes colegas y seres humanos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por mi formación profesional y por las grandes amistades que he formado durante toda mi vida universitaria.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.- Características generales de los pacientes con glomerulopatías primarias

Tabla 2.- Características generales de los pacientes con glomerulopatías secundarias

LISTA DE FIGURAS Y GRAFICOS

Figura 1.- Distribución de glomerulopatías primarias y secundarias

Figura 2.- Frecuencia de presentaciones clínicas en los diferentes subtipos de glomerulopatias

Figura 3.- Kaplan-Meier desarrollo de Enfermedad renal crónica (TFG <60 mL/min) a los 6 meses

Figura 4.- Kaplan-Meier desarrollo de Enfermedad renal crónica terminal (TFG <15 mL/min) a los 6 meses.

Figura 5.- Kaplan-Meier mortalidad a los 6 meses

ABREVIATURAS

GMP: Glomerulopatías

MBG: Membrana basal glomerular

GP: Glomerulopatías primarias

GS: Glomerulopatías secundarias

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

DM: Diabetes mellitus

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

NM-1: Nefropatía membranosa primaria

NM-2: Nefropatía membranosa secundaria

IgA: Nefropatía por IgA

GNMP-1: Glomerulonefritis membranoproliferativa primaria

GNMP-2: Glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria

ECM: Enfermedad de cambios mínimos

NL: Nefritis lúpica

DM: Diabetes mellitus

PP: Paraproteinemias

TFG: Tasa de filtrado glomerular

1. RESUMEN

INTRODUCCION: Las glomerulopatías constituyen un grupo heterogeneo de enfermedad que se encuentran frecuéntemente en la práctica clínica y se encuentran entre las principales etiologías de enfermedad renal crónica terminal. **OBJETIVO:** Conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias diagnosticados por biopsia renal en el servicio de Nefrología del Hospital General de México. **METODOLOGÍA:** Se registraron las biopsias automatizadas de riñones nativos con reporte de glomerulopatía primaria o secundaria de mayo del 2012 a diciembre del 2017 en el servicio de Nefrología del Hospital General de México. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas e histológicas. **RESULTADOS** Se incluyeron en este estudio 500 pacientes de los cuales 50.6% fueron mujeres, el promedio de edad fue de 39.1±15.3, las glomerulopatía primaria más frecuentes fue la GEFyS (38.8%) la glomerulopatías secundarias más frecuentes fue la nefropatía lúpica (43.4%). Se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de ERC a los 6 meses entre glomerulopatías primarias y secundarias (GS: 62.9% vs. GP: 46.8%, $p<0.003$), no así para ERCT (GS: 21% vs. GP: 13.6%, $p=0.116$) y mortalidad (GS 11.8% vs GP 6.3%, $p=0.86$). Entre los subtipos de glomerulopatías primarias se demostró diferencia para el desarrollo de ERCT (ECM 0%, GEFyS 13%, NM 0%, GNMP 30%, IgA 0% $p=0.002$); con respecto a las glomeropatías secundarias, se observaron diferencias significativas para desarrollo de ERC (NL 44.5%, Vasculitis 100%, DM 89.1%, PP 75%, GEFyS secundaria 57.1%, NM secundaria 0%, $p<0.000$) y ERCT (NL 13.4%, Vasculitis 45.5%, DM 50%, PP 50%, GEFyS secundaria 8.6%, NM secundaria 0%, $p<0.000$). **CONCLUSIONES:** En nuestro estudio, la GEFyS es la glomerulopatía primaria más frecuente y la nefritis lúpica es la glomerulopatía secundaria más común lo cual coincide con la mayoría de los reportes en Latinoamérica y a nivel mundial. Se observó una diferencia significativa entre grupos con mayor prevalencia de glomerulopatías secundarias, principalmente LES y GEFYS en mujeres y en población joven. Se observó una diferencia entre grupos en la distribución de frecuencia de desarrollo de ERC y ERCT siendo mayor en las glomerulopatías secundarias y entre subtipos, siendo mayor en la GNMP para las glomerulopatías primarias y en vasculitis y nefropatía diabética para las glomerulopatías secundarias. Se observó mayor mortalidad en las glomerulopatías secundarias con respecto a las glomerulopatías primarias, principalmente en vasculitis y nefropatía diabética. La realización de un mayor número de biopsias renales permitirá conocer mejor el comportamiento de las glomerulopatías en México.

2. MARCO TEÓRICO

Las glomerulopatías (GMP) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de las funciones normales del glomérulo renal (1, 3). Estas patologías se encuentran frecuentemente en la práctica clínica y con gran impacto social y económico, son causa importante de morbilidad a nivel mundial al identificarse entre las principales etiologías de enfermedad renal crónica terminal (1). El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y de Riñón en Estados Unidos (por sus siglas en inglés, NIDDK), reportó que la enfermedad glomerular primaria representa cada año a nivel mundial el 10% de los nuevos casos de enfermedad renal crónica diagnosticados (2); del total de pacientes que inician terapia de sustitución renal el 6.3% de los casos son explicados por las enfermedades glomerulares (3). Las enfermedades glomerulares engloban diversas condiciones con diferentes etiologías y factores predisponentes genéticos y ambientales, sin embargo, pueden ser agrupadas en dos categorías principales: 1) la glomerulonefritis, que describe la inflamación de la estructura tisular que funciona como barrera de filtración; y 2) la glomerulosclerosis que se refiere a la cicatrización o el endurecimiento de los pequeños vasos sanguíneos dentro del riñón (4).

Las glomerulopatías también pueden clasificarse en primarias, cuando las lesiones renales se desarrollan de formas aisladas y secundarias cuando se producen en el contexto de enfermedades sistémicas (1). En las últimas décadas, el conocimiento de las glomerulopatías se ha enriquecido con la identificación de cuadros clínicos y el desarrollo de esquemas terapéuticos basados en el estudio histológico mediante la biopsia renal y los trabajos experimentales que han profundizado en el estudio de la patogenia y la progresión de la enfermedad renal (3, 4).

2.1 Anatomía funcional del glomérulo

El glomérulo constituye la unidad de filtrado básica del riñón (5). Cada glomérulo se compone esencialmente de un conglomerado de capilares formados por ramas de la arteriola aferente, los cuales se encuentran sobre una estructura de soporte o matriz llamada mesangio (figura 1).

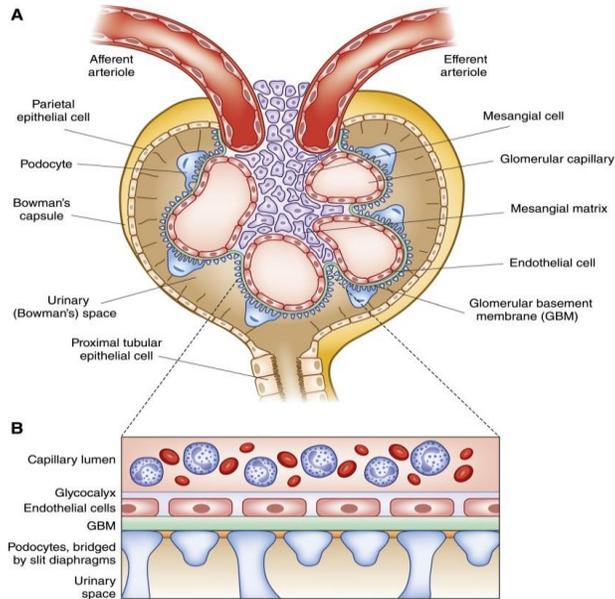


Figura 1. Estructura básica del glomérulo y la barrera de filtración glomerular. Fuente: A. Richard Kitching, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Sep 7;11(9):1664-1674.

La membrana basal glomerular (MBG) provee una barrera selectiva (permeabilidad selectividad) a tamaño y carga eléctrica al paso de macromoléculas circulantes del plasma. La MBG se compone de dos capas finas, la lámina rara interna y la lámina rara externa y una capa central gruesa denominada lámina densa (6). Las células endoteliales y epiteliales adyacentes **secretan** moléculas tales como colágeno tipo IV, laminina, fibronectina, nidogén/enactina y proteoglicanos de heparán sulfato que forman una estructura, semejante a un enrejado (figura 2)

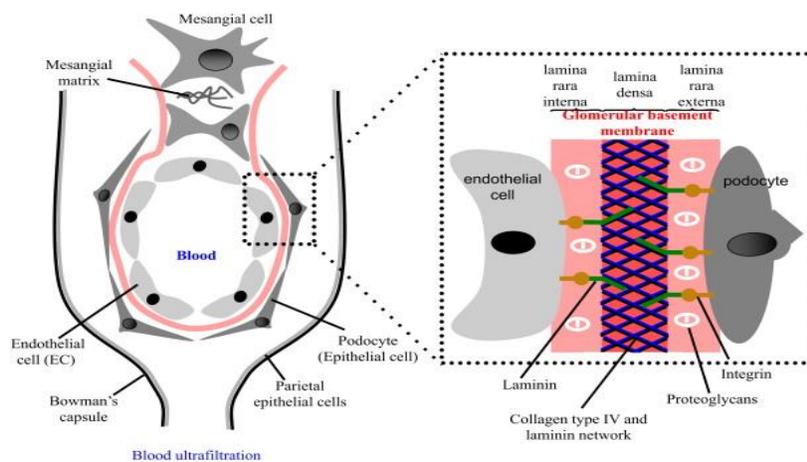


FIGURA 2. Estructura molecular de la membrana basal molecular. Fuente: Damien Luque Paz, et al. *Autoantibodies*, 3ra edición, 2014, 553-560.

La integridad estructural de la MBG es clave para el mantenimiento de la función de permeabilidad de la barrera al agua, pequeños solutos, iones, y proteínas de menor tamaño. Sin embargo no lo es para proteínas plasmáticas mayores de 70 kDa (7). Los capilares están rodeados por la capsula de Bowman, una capa de células parietales, dentro de la cual el filtrado de los capilares glomerulares es recolectado y transportado a los túbulos renales.

El polo urinario de la membrana basal es un revestimiento compuesto de una capa de podocitos, células especializadas encargados de sintetizar la MBG y formar los poros de filtración (8, 9). Las células epiteliales ó podocitos expresan una serie de proteínas específicas que son indispensables para el mantenimiento de la compleja estructura de la barrera de filtración, de los procesos pediculares interdigitados y del diafragma de hendidura, la cual provee otra barrera de filtración a macromoléculas del plasma (Ver figura 3).

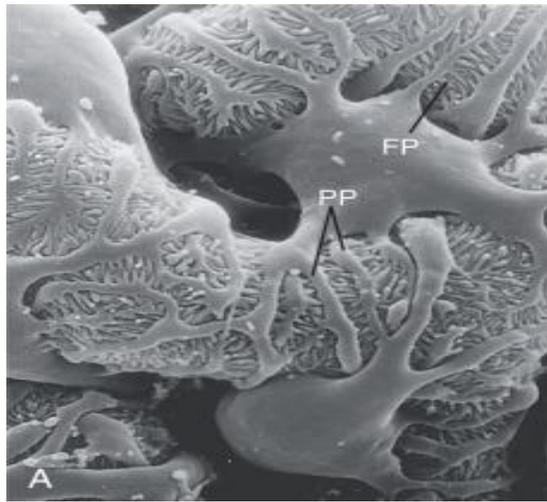


Figura 3. Microscopia electrónica del polo urinario de un podocito mostrando los procesos primarios (PP) y los procesos pediculares interdigitales (FP). Fuente: Ichimura K, Kakuta S, Kawasaki Y, et al: Morphological process of podocyte development revealed by block-face scanning electron microscopy. J Cell Sci 2016; 130: pp. 132-142

La superficie del podocito podría ser dividida en tres dominios con diferentes localizaciones, componentes proteicos y funciones. En cada dominio existen proteínas, que son fundamentales para el mantenimiento y la integridad del mismo, particularmente para garantizar la estabilidad global de la arquitectura del podocito (10). La superficie de los podocitos está cubierta por carga eléctrica negativa, siendo la podocalixina la mayor de las sialoproteínas de los mismos. Esta es una proteína de membrana, polianiónica, importante en el establecimiento de la carga negativa glomerular, en el mantenimiento de la arquitectura celular y de la distancia intercelular. La podocalixina esta disminuída en la glomerulonefritis focal y segmentaria (GNSF), pero suele ser normal en la enfermedad de cambios mínimos (ECM) (10, 11).

2.2 Mecanismos de daño glomerular

Existen diversos mecanismos que conllevan a la disfunción glomerular, entre los cuales se encuentran el depósito de inmunocomplejos circulantes, la formación de inmunocomplejos in situ, la agresión del glomérulo

por anticuerpos específicos dirigidos contra componentes de su estructura y la inmunidad celular, de la cual recientemente se ha demostrado su importancia en el desarrollo de daño glomerular (13). La disfunción de los podocitos puede ocurrir en el contexto de una patología genética, afectando las proteínas de membrana basal como las mutaciones del colágeno tipo IV en el síndrome de Alport (16). En condiciones como la enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se cree que factores circulantes afectan de manera directa la función de los podocitos y conducen a proteinuria (14, 15). En diabetes mellitus y la amiloidosis, existe disrupción mecánica de los glomérulos que conlleva a la acumulación de proteínas normales o anormales tanto en los capilares glomerulares como en el mesangio (18). Los mecanismos inmunitarios incluyen la formación *in situ* de complejos inmunes en la glomerulopatía membranosa, o efectos locales de los anticuerpos antimembrana basal (anti-GBM) en el síndrome de Goodpasture (16); en condiciones como lupus eritematoso sistémico, el depósito de complejos inmunes circulantes causa una lesión renal inmunomediada (13, 17). Por último, los neutrófilos y macrófagos activados pueden causar daño directo a los glomérulos en patologías como vasculitis ANCA positivo (19).

2.3 Patrones histológicos de lesiones glomerulares

La biopsia renal es el criterio de mayor valor para clasificar las glomerulopatías (20, 23). Actualmente, la biopsia renal percutánea (BRP) es esencial en el abordaje diagnóstico de las glomerulopatías, ya que permite clasificarlas y orientar la conducta terapéutica, así como establecer un pronóstico. Los conocimientos etiológicos y patogénicos son aún parciales e insuficientes para definir la mayor parte de las enfermedades renales. La clasificación histológica tiene, además, el valor de su correlación con la clínica; ya que cada tipo de glomerulopatía tiene su perfil clínico y evolutivo característico y el diagnóstico histopatológico permite definir el pronóstico y el tratamiento (22). El tipo, cantidad y localización de los depósitos inmunes (inmunoglobulina/componentes del complemento) dentro de los glomérulos son determinados por la inmunofluorescencia. La naturaleza ultraestructural y la localización glomerular exacta (subendotelial o subepitelial) de los depósitos y del tipo específico de lesión celular son determinados por microscopía electrónica (23)

Los patrones histológicos de lesión pueden describirse como proliferativa, esclerosante y necrotizante (21). Histológicamente las lesiones glomerulares pueden ser difusas, estando afectada la totalidad de glomérulos o focales, con afectación de algunos glomérulos, típicamente menos del 50% (24). Una lesión se considera global si todo un glomérulo se encuentra afectado y segmentaria si solo se encuentra involucrada una porción del mismo (menos del 50%). La proliferación puede ocurrir predominantemente en el mesangio (glomerulonefritis mesangial proliferativa), dentro de la pared capilar (hipercelularidad endocapilar) y en una localización extracapilar, también conocidas como semilunas o crecimientos, estas últimas son lesiones asociadas con acumulos de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales proliferativas y fibrina dentro del espacio de Bowman y representan la disrupción de la membrana glomerular, lo que traduce daño severo a la pared de los capilares

glomerulares. La fibrosis intersticial, que acompaña a la enfermedad glomerular avanzada y no controlada, es un signo de mal pronóstico (25, 26).

2.4 Presentación clínica de las enfermedades glomerulares

Diferentes clases de glomerulopatías pueden expresar el mismo síndrome clínico, por ello, los hallazgos de la microscopia de luz, la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica son fundamentales para establecer el diagnóstico de una enfermedad glomerular específica (24). Las glomerulopatías pueden manifestarse clínicamente como hematuria aislada, proteinuria no nefrótica aislada, síndrome nefrótico y glomerulonefritis rápidamente progresiva (27, 31). El síndrome nefrótico es la forma clínica más frecuente (36,9%), pero se iguala a la falla renal aguda en pacientes mayores de 65 años (20, 28). Los síndromes de proteinuria en ocasiones se asocian con celularidad glomerular relativamente normal; ejemplos de este tipo de glomerulopatías son la enfermedad por cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria, y nefropatía membranosa (29). El síndrome nefrótico habitualmente se asocia con glomérulos hipercelulares, incluyendo nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativas, glomerulopatía por C3, glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG), glomerulonefritis paucimune y nefritis lúpica (30, 31). La tabla 1 muestra un resumen de las presentaciones clínicas típicas de las glomerulopatías.

Tabla 1. Presentaciones glomerulares más frecuentes. Síndromes glomerulares, características clínicas y presentaciones nosológicas

Síndrome glomerular	Característica clínica	Presentación nosológica
Síndrome nefrótico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoalbuminemia 2. Proteinuria >3.5 gr/ día 3. Edema 4. Hiperlipidemia y/o Lipiduria 5. Elevación de magnitud variable de la presión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad por cambios mínimos -Glomerulopatía Membranosa
Síndrome nefrítico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión arterial y edema, derivados de expansión del VEC. 2. Hematuria glomerular: Eritrocitos dismórficos 	<ul style="list-style-type: none"> -Focal y segmentaria -Nefropatía por IgA -Membrano proliferativa

	y/o cilindros hemáticos 3. Proteinuria <3,5 gr/ día 4. Reducción de la VFG.	
Síndrome proteinuria hematuria	1. Hematuria de origen glomerular en el sedimento urinario con eritrocitos dismórficos, acantocitos y cilindros eritrocitarios. 2. Proteinuria inferior a 1.5g/24 horas.	Nefropatía por IgA
Síndrome proteinuria subnefrótica	1. Proteinuria >150 mg y <3.5 gr/ día	
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	1. Deterioro rápido de la función renal (usualmente disminución en 50% de la tasa de filtración glomerular) en el lapso de 3 meses 2. Hematuria glomerular 3. Oliguria	Posinfecciosa -Focal y segmentaria (colapsante) -Pauciimmune -Anti membrana basal glomerular -Nefritis lupica

2.5 Epidemiología de las glomerulopatías

Existen diversos factores demográficos, socioeconómicos, ambientales, así como diferencias en las prácticas de la biopsia renal que determinan las variaciones en la incidencia de las enfermedades glomerulares entre poblaciones (32). La frecuencia reportada en los diferentes estudios epidemiológicos resulta variable entre países y en las diversas regiones de cada país (33). La incidencia de las glomerulopatías en la población general es de entre 0.2 y 2.5/100 000 habitantes por año. En Europa, Norteamérica y Sudamérica, Canadá, Australia y Medio Oriente, las tasas de incidencia anual de los diferentes tipos de enfermedad glomerular en adultos son de aproximadamente de 0.2/100 000 habitantes para la glomerulonefritis membranoproliferativa (XX),

0.2/100000 habitantes para la glomerulonefritis mesangioproliferativa (34), la enfermedad de cambios mínimos 0.6/100000 habitantes (35), glomeruloesclerosis focal y segmentaria 0.8/100000/ habitantes (XX), nefropatía membranosa 1.2/100 000 habitantes (36) y 2.5/100 000 habitantes para la nefropatía por IgA (37, 38). Según el Registro Español de Glomerulonefritis con datos de biopsias renales del período 1994-2008 y más de 16.000 biopsias, la glomerulonefritis mesangial por IgA (14,4%), la glomerulonefritis membranosa (10,4%) y la glomerulosclerosis segmentaria y focal (9%) constituyen casi la mitad de la patología renal (39).

La NIgA es la glomerulopatía más frecuente a nivel mundial, sin embargo, en las últimas dos décadas se ha reportado en la literatura un cambio en el perfil epidemiológico de las glomerulopatías, con un incremento en la incidencia de la glomerulopatía focal y segmentaria en la población general (40, 41). En un estudio retrospectivo realizado en Brasil por Polito et al en el 2009 la glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue la glomerulopatía primaria más frecuente seguida de la nefropatía membranosa y la nefropatía por IgA (42). La nefritis lúpica es la glomerulopatía secundaria más común a nivel mundial (32), como lo muestran diversos reportes epidemiológicos de Asia, Medio Oriente y Europa, seguida de la glomerulonefritis postinfecciosa, sin embargo, la frecuencia de esta última ha disminuido en los países industrializados. (47). Con respecto a grupos etarios, la prevalencia de glomerulopatía por cambios mínimos es mayor en niños con aproximadamente 16 por cada 100,000 habitantes, con mucho menor prevalencia en adultos, siendo la causa del 10% al 15% de los síndromes nefróticos primarios (33). En numerosas series de casos, la glomerulopatía membranosa se reporta como el hallazgo histopatológico entre las biopsias de riñón nativo entre los pacientes mayores de 60 años, seguida por la enfermedad por cambios mínimos y la amiloidosis. En la población mayor de 80 años, son más prevalentes los cambios relacionados a la hipertensión arterial crónica, como la esclerosis focal y la nefroesclerosis (34). En un estudio observacional realizado en Estados Unidos en la Universidad de Carolina del Norte en el 2017, se encontró un incremento y posteriormente una disminución en la frecuencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el transcurso de 3 décadas mientras que las frecuencias relativas de otros subtipos de enfermedad glomerular permanecieron estables. (46). En Europa, la nefropatía por IgA es la glomerulopatía más prevalente en España, República Checa y Hungría, mientras que la nefropatía membranosa es más frecuente en Macedonia, la glomerulonefritis membranoproliferativa en Rumania y la glomerulonefritis mesangioproliferativa no causada por IgA es la más frecuente en Serbia (44).

En una serie de biopsias publicada en Colombia en el 2016 por Coronado et al (43), las glomerulopatías primarias más frecuentes fueron glomerulonefritis membranosa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, mientras que en un estudio retrospectivo realizado en Australia en 2016 por Jegatheesan y colaboradores, la nefropatía por IgA fue la glomerulopatía primaria predominante; en esta misma serie de biopsias reportadas la nefropatía diabética fue el tipo de glomerulonefritis secundaria más común, seguida por la nefritis lúpica y la amiloidosis (40). En la tabla 2 se presenta un resumen de las incidencias de glomerulopatías más comunes en el mundo.

Tabla 2. Epidemiología de las glomerulopatías a nivel mundial

Glomerulopatías	EEUU	España	Serbia	Brasil	Colombia	Panamá
ECM	5.3%	4.8%	7.8%	15.5%	4.9%	36%
GSFS	25.3%	9%	11.1	25%	22.1%	15%
IGA	22%	17%	8.5	20.1%	8.2%	6%
LES	13%	11%	76%	42%	27.6%	83%
DM	19.1%	5.2%	2.5%	8.5%	5%	-
GNMP	3%	3.6%	25%	5.2%	4.9%	4%

2.6 Epidemiología de las glomerulopatías en México

En México son pocos los registros epidemiológicos que se tienen sobre enfermedad glomerular. En un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social por Chávez Valencia et al (47), analizaron 163 reportes de biopsias las glomerulonefritis (GMN) primarias de las cuales la más frecuentes fueron la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) y la GMN membranosa, lo cual coincide con el reporte de Velázquez-Forero en 1999 (48).

Un estudio retrospectivo realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de 1996 al 2002 por Méndez Durán et al (49), encontró que la glomerulopatía primaria mas frecuente fue la glomerulonefritis membranosa seguida de la enfermedad de cambios mínimos y la nefritis lúpica la glomerulopatía secundaria mas comúnmente reportada en las biopsias. Finalmente, un reporte realizado en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran reveló que la glomerulopatía focal y segmentaria fue la más frecuente glomerulopatía primaria y la nefritis lúpica en las formas secundarias (XX).

En todas estas publicaciones se tienen tamaños de muestras limitados a menos de 150 pacientes o por ejemplo en el caso del reporte del Instituto de Nutrición la mayor parte de sus pacientes son biopsias renales de muestras repetidas de pacientes con lupus. El Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga es un centro de referencia para pacientes con enfermedad renal, con pacientes que acuden de distintas partes del país, predominan poblaciones del centro y sur de México. A partir del año 2012 se reiniciaron las biopsias renales guiadas con ultrasonido en tiempo real y automatizadas incrementando de esta manera las biopsias renales en pacientes con distintos síndromes glomerulares, es por ello que se tiene la posibilidad de revisar la epidemiología de las glomerulopatías luego de cinco años de seguimiento.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el perfil epidemiológico de los pacientes con glomerulopatías diagnosticados por biopsia renal en el Hospital General de México a 5 años de seguimiento?

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las glomerulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que representan un problema de salud pública, con gran impacto social y económico ya que son una de las principales causas de enfermedad renal crónica terminal con elevadas tasas de morbi-mortalidad a nivel mundial. La biopsia renal automatizada y guiada por ultrasonido actualmente constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico y caracterización de las enfermedades glomerulares. En México son pocos los estudios epidemiológicos de enfermedad glomerular y sus desenlaces clínicos, lo cual aunado al espectro clínico variable de este grupo de patologías dificulta la realización de un abordaje diagnóstico y terapéutico temprano y oportuno en primer y segundo nivel de atención, lo que contribuye a una mayor tasa de progresión a enfermedad renal crónica entre los pacientes afectados.

5. JUSTIFICACIÓN:

Las glomerulopatías representan un problema de salud pública, con una elevada carga de enfermedad renal crónica entre los pacientes afectados por este grupo heterogeneo de patologías. Existe poca información sobre los cambios en las tendencias epidemiológicas y las características sociodemográficas y clínicas de la población en México diagnosticada con enfermedad glomerular. Conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de glomerulopatías podría permitir realizar un diagnóstico temprano y brindar nuevas pautas en el abordaje y manejo de estas enfermedades, así como contribuir a establecer medidas de prevención e intervenciones en salud pública para disminuir la carga de enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes.

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar el perfil epidemiológico de los pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias diagnosticados por biopsia renal en el servicio de Nefrología del Hospital General de México en el periodo de mayo del 2012 a diciembre de 2017.

Objetivos específicos:

1. Describir las características bioquímicas, demográficas y clínicas presentes en los diferentes subtipos de glomerulopatías primarias y secundarias.
2. Determinar la frecuencia de cada subtipo histopatológico de enfermedad glomerular
3. Conocer la frecuencia de enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal de acuerdo con el tipo y subtipo de glomerulopatía.
4. Determinar la mortalidad general y para cada subtipo histopatológico de enfermedad glomerular

7. HIPÓTESIS:

Si, los cambios en las tendencias epidemiológicas de las enfermedades glomerulares en México corresponden con los reportes estadísticos a nivel mundial, **entonces**, la glomerulopatía focal y segmentaria y la nefritis lúpica serán la glomerulopatías mas comúnmente reportadas en las biopsias de riñón nativo realizadas en el Hospital General de México.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio

Estudio epidemiológico de cohorte ambispectivo, descriptivo y observacional.

Se acudió al servicio de archivo clínico del Hospital General de México para recolección de datos directamente del expediente clínico, se obtuvieron las biopsias renales del sistema de laboratorios y se conformó una base de datos caracterizando las diferencias clínicas, bioquímicas e histopatológicas presentes en los pacientes con diagnóstico de Glomerulopatías primarias y secundarias manejados por el servicio de Nefrología.

8.2 Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica para la información epidemiológica e histológica de los datos, se realizarán ajustes y transformaciones para obtener una distribución normal de los datos en caso de ser necesario. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresarán en media y desviación estándar, en caso de no presentarse distribución normal los datos serán presentados en medianas y rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y relativas.

Se calcularán diferencia de medias de las variables de estudios de acuerdo al tipo de glomerulopatías, con prueba de t de student o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas se calcularán diferencias de proporciones mediante prueba de chi cuadrada. Se determinarán riesgos de progresión para enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal mediante un análisis de regresión logística. Se establecerá como significancia estadística un valor de $p < 0.05$ bimarginal y un IC al 95%.

8.3 Población de estudio

Pacientes con glomerulopatía primaria o secundaria diagnosticados por biopsia renal automatizada en el período de mayo del 2012 a diciembre del 2017 en el servicio de Nefrología del Hospital General de México.

8.4 Lugar y tiempo de estudio

Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. En el periodo comprendido entre los años 2012-2017.

8.5 Tamaño de la muestra

Se utilizó el programa G Power, empleando un test de Z para regresión logística con distribución normal, se considero un OR de 1.49 de acuerdo a lo reportado por Demirayak, D. Isiktas, E. Ayar, Y. (5), con un IC al 95% y un poder del 95%, con lo que obteniéndose un tamaño mínimo de muestra de 299 expedientes.

8.6 Criterios de selección

8.6.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad.
- Expedientes de pacientes con diagnósticos de glomerulopatías primaria a quienes se les realizó biopsia renal por presentar indicación clínica o paraclínica.
- Expedientes de pacientes que cuenten con al menos una valoración inicial al momento de la biopsia donde se encuentren parámetros bioquímicos y un seguimiento de al menos 6 meses con resultados de parámetros bioquímicos.

8.6.2 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes en quien no se logre recolección completa de las variables bioquímicas.
- Biopsias renales con muestra de tejido renal insuficiente para hacer un diagnóstico histopatológico.
- Expedientes de pacientes cuya biopsia renal corresponda a biopsia control post tratamiento
- Expedientes de paciente cuyas biopsias renales correspondan a control post trasplante renal

8.7 Descripción de las variables

Variables demográficas y paraclínicas

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica	Hombre, mujer	Frecuencia y porcentaje
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas	Años	Media \pm DS
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/dl	Promedio \pm DS
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua	($\times 10^3$ uL)	Promedio \pm DS
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua	($\times 10^3$ uL)	Promedio \pm DS
Recolección de proteínas en orina de 24 horas	Valor de proteínas totales en muestra de orina recolectada durante 24 horas. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/24 horas	Promedio \pm DS
Tasa de filtración glomerular (TFG)	Calculo de TFG con formula de CKD-EPI. La tasa de filtrado glomerular según esta fórmula se hace con base en creatinina sérica. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	ml/min/m ²	Promedio \pm DS
Albumina sérica	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	continua	Gr/dl.	Promedio \pm ds
Hematuria	Presencia de más de 5 eritrocitos en muestra aislada de orina	Continua	Número absoluto	Promedio \pm ds
Diabetes mellitus tipo	Paciente que cumpla con criterios de DM o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje

2				
Hipertensión arterial sistémica	Paciente que cumpla con criterios de HAS o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Enfermedades autoinmunes	Paciente con diagnóstico previo a la realización de estudios durante primera evaluación médica de lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Síndrome nefrótico	Paciente con proteinuria en muestra de orina recolectada en 24 horas mayor a 3.5 gr. Se determinara con el nivel de proteína en 24 horas. Este parámetro se determina al momento de la biopsia y a los 6 meses.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Remisión	Nivel de proteinuria en orina de 24 horas medido posterior a 6 meses de tratamiento médico según tipo de Glomerulopatía que se presente. Puede ser respuesta total < 500 mg, parcial: 500-3 gr, total > de 3 gr de proteína en orina de 24 horas.	Ordinal	1= remisión total 2= remisión parcial 3= sin remisión	Frecuencia y porcentaje

VARIABLES UBTIPO DE GLOMERULOPATIA	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Glomerulopatía primaria	Enfermedad renal que es debida a alguna alteración renal intrínseca y que no es explicada por alguna patología sistémica.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Glomerulopatía membranosa primaria	Patología renal caracterizada histológicamente por engrosamiento de la membrana basal secundaria a formación de complejos in situ de la membrana basal glomerular.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Patología renal caracterizada histológicamente por presencia de esclerosis glomerular, hialinosis y sinequias entre el ovillo y la capsula de bowman secundario a diversos mecanismos patogénicos.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Nefropatía por IgA	Enfermedad renal caracterizada histológicamente por lesiones focales y segmentarias, con necrosis y trombos intraliminales con fuerte inmunofluorescencia para IgA	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Vasculitis	Patología renal caracterizada histológicamente por glomerulonefritis con lesiones necrotizantes focales o difusas y segmentarias o globales, sin depósitos de inmunoglobulinas o complemento en glomérulos	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Nefropatía lupica	Patología renal caracterizada histológicamente por glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa de acuerdo a los criterios de clasificación de la ISN/RPS	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Nefropatía diabética	Patología renal caracterizada histológicamente por hipertrofia glomerular, expansión mesangial leve, engrosamiento de las paredes capilares y aumento de la celularidad mesangial, con formación de nódulos de Kimmelstiel-Wilson.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Amiloidosis	Patología renal caracterizada histológicamente por depósito de diferentes proteínas bioquímicamente heterogéneas que adoptan una disposición "plegada-beta" en mesangio y paredes capilares. Tinción rojo congo positiva.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Gammopatías monoclonales	Imagen doble contorno capilares glomerulares. Depósitos electrondensos mesangiales y subendoteliales. Menos frecuente: subepitelial o intramembranosos	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje

9. Aspectos éticos y de bioseguridad

Este estudio no contempla la intervención o la manipulación de tratamiento de los pacientes del servicio de nefrología con los diagnósticos de glomerulopatías primarias. Únicamente contempla el análisis de los registros ya existentes.

El estudio se llevará a cabo de conformidad con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud e ICH-GCP, con apego a la ética y salvaguarda de la privacidad y confidencialidad de la información obtenida, además que la información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

10. RESULTADOS

Se analizaron a 500 pacientes con diagnóstico de glomerulopatía demostrada por biopsias renal, con una edad promedio de 39.4 ± 15.09 años, de los cuales 253 (50.6%) fueron mujeres y 247 (49.4%) fueron hombres. La población se dividió en pacientes con glomerulopatías primarias (31.4%) y glomerulopatías secundarias (68.6%). Entre los pacientes con diagnóstico de glomerulopatías primarias estos se agruparon en cinco subtipos histológicos: 1) glomerulopatía focal y segmentaria primaria (GEFS-1) con 38.8%; 2) nefropatía membranosa (NM) con 26.7%; 3) nefropatía por IgA (IgA) con 16.5%; 4) glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) con 15.2%; y 5) enfermedad de cambios mínimos (ECM) con 2.5%. Por otro lado, las glomerulopatías secundarias fueron agrupadas en seis subtipos histológicos: 1) nefropatía lúpica (NL) con 43.4%; 2) diabetes mellitus (DM) con 25.3%; 3) glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria (GEFS-2) con 13.9%; 4) vasculitis con 9.6%; 5) paraproteinemias (PP) con 6.4%; y 6) nefropatía membranosa secundaria (NM-2) con 1.16%. La figura 1 muestra la distribución de las glomerulopatías entre primarias y secundarias y de acuerdo con los subtipos histológicos.

La figura 2 muestra la frecuencia de presentaciones clínicas de acuerdo con los diferentes subtipos de glomerulopatías. En glomerulopatías primarias (Figura 2A), el síndrome nefrótico, fue la presentación clínica global más frecuente (42%). De forma específica, en pacientes con GEFS-1, la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (44.3%), seguida del síndrome nefrótico/nefrítico, proteinuria subnefrótica (23%) y el síndrome nefrítico (9.8%). Para nefropatía membranosa, la presentación clínica más común fue el síndrome nefrótico (59.5%); seguido de la proteinuria subnefrótica (19%), el síndrome nefrítico (16.7%) y el síndrome nefrótico-nefrítico (4.8%). En glomerulonefritis membranoproliferativa, la presentación clínica más común fue el síndrome nefrótico (41.7%) seguido de la proteinuria subnefrótica (29.2%), el síndrome nefrítico (16.7%) y el síndrome nefrótico/nefrítico (12.5%). En la nefropatía por IgA, la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrítico (69.2%) seguido del síndrome nefrótico-nefrítico (23.1%), el síndrome nefrótico y la proteinuria subnefrótica (3.8%). Finalmente en la ECM, la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (75%) seguido de la proteinuria subnefrótica (25%).

En glomerulopatías secundarias (Figura 2B) de forma global la presentación clínica más común fue la proteinuria subnefrótica (69.8%). De forma específica también se observaron diferencias entre los distintos subtipos histológicos. En nefropatía lúpica la presentación clínica más frecuente fue la proteinuria subnefrótica (34.9%), seguida del síndrome nefrótico/nefrítico (23.5%), el síndrome nefrítico (21.5%) y el síndrome nefrótico (20.1%). En la nefropatía diabética, la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (43.7%), seguido del síndrome nefrótico/nefrítico (37.9%), la proteinuria subnefrótica (11.5%) y el síndrome nefrítico (6.9%). En vasculitis, la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrítico (57.6%), seguido del síndrome nefrótico/nefrítico (18.2%), la proteinuria subnefrótica (15.2%) y el síndrome nefrótico (9.1%); en la GEFS-2, la presentación clínica más frecuente fue la proteinuria subnefrótica (52.1%), seguido del síndrome

nefrótico (22.9%), el síndrome nefrítico (14.6%) y el síndrome nefrótico-nefrítico (10.4%). En paraproteinemias la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (36.4%), seguido del síndrome nefrótico/nefrítico (22.7%) y el síndrome nefrítico (18.2%). En la MN secundaria la presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico, seguido del síndrome nefrótico/nefrítico y la proteinuria subnefrótica (25%).

Las características generales entre los diferentes subtipos de glomerulopatías primarias se presentan en la tabla 1. Con una edad promedio de 39.1±15.3 años, el 42.7% fueron mujeres en su mayoría provenientes de la ciudad de México y estado de México. El 72.6% de la población no presentaba comorbilidad al momento de la biopsia renal. Entre los diferentes subtipos de GP no se observaron diferencias en edad, género y comorbilidades. Sin embargo el análisis de los tratamientos utilizados mostro diferencias entre grupos (ver tabla 1). Para GEFS-1 los tratamientos más utilizados fueron solo esteroide (37.7%), solo IECA (29.5%) e inhibidor de calcineurina (19.7%); mientras que en nefropatía membranosa principalmente se utilizó inhibidor de calcineurina (71.4%); los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa recibieron principalmente ciclofosfamida (62.5%); en nefropatía por IgA el tratamiento principal fue solo esteroides (61.5%); y en ECM se registraron solo cuatro pacientes, dos tratados solo con esteroides y dos con ácido micofenólico.

En glomerulopatías secundarias las características generales se observan en la tabla 2. Con una edad promedio de 39.5±15.01 años, el 54.2% fueron mujeres. Solo un 33.9% de esta población no tenían comorbilidades al momento de la biopsia, pero un 32.8% tenían alguna enfermedad autoinmune reconocida. El 20.4% tenía diabetes mellitus y el 16.3% hipertensión. La comparación entre la edad, género y comorbilidades mostraron diferencias significativas entre los distintos subtipos histopatológicos. Los pacientes con nefropatía lúpica fueron mas jóvenes con 29±11 años ($p<0.001$); por genero también se observó una mayor frecuencia de mujeres (71.9%) con nefropatía lúpica ($p<0.001$). Al momento de la biopsia la mayoría de los pacientes con GEFS-2 (81.3%) no reconocía comorbilidad sin embargo presentaban características histológicas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria; mientras que en 24.1% de los pacientes con nefropatía diabética no reconocía padecer diabetes mellitus al momento de la biopsia. La presencia de enfermedades autoinmune, como era de esperarse, fue mayor en pacientes con nefritis lúpica (62.4%). Respecto a los tratamientos se observaron diferencias significativas entre los diferentes subtipos histológicos. En nefritis lúpica y vasculitis el tratamiento más utilizado fue ciclofosfamida con 36.2% y 90.8% respectivamente; en contraste los pacientes con diabetes, paraproteinemia y GEFS-2 fueron los IECAS con 60.9%, 59.1% y 56.3% respectivamente. De los cuatro pacientes con nefropatía membranosa secundaria uno recibió ciclofosfamida; otro inhibidor de calcineurina; uno recibió una combinación de ciclofosfamida y ácido micofenólico.

Dentro de los desenlaces analizados para enfermedad renal crónica (Figura 3A-C), la comparación de frecuencia entre glomerulopatías primarias y secundarias (Figura 3A), mostró diferencias estadísticas significativas (GP: 46.8% vs. GS: 62.9%, $p<0.003$). De forma específica entre subtipos de glomerulopatías primarias la curva de Kaplan-Meier (Figura 3B) no mostró diferencias significativas para el desarrollo de ERC

(ECM 25%, GEFS-1 44.4%, NM 40%, GNMP 70%, IgA 45.5% $p=0.210$). Sin embargo, el análisis entre los subtipos de glomerulopatías secundarias se observaron diferencias significativas para desarrollo de ERC (NL 44.5%, Vasculitis 100%, DM 89.1%, PP 75%, GEFyS secundaria 57.1%, NM secundaria 0%, $p<0.000$).

Para enfermedad renal crónica avanzada (ERCT), la comparación entre glomerulopatías primarias y secundarias (Figura 4A) no reveló diferencias significativas (GP: 13.6% vs. GS: 21%, $p=0.116$). De forma específica entre los diferentes subtipos de glomerulopatías primarias la curva de Kaplan-Meier (Figura 4B) demostró diferencia para el desarrollo de ERCT a favor de la glomerulonefritis membranoproliferativa (ECM 0%, GEFyS 13%, NM 0%, GNMP 30%, IgA 0% $p=0.002$). En glomerulopatías secundarias (Figura 4C) la comparación entre los subtipos histológicos también reveló diferencias significativas para el desarrollo de ERCT con una mayor frecuencia en pacientes con diabetes y paraproteinemia (NL 13.4%, Vasculitis 45.5%, DM 50%, PP 50%, GEFyS secundaria 8.6%, NM secundaria 0%, $p<0.000$).

La figura 5 muestra el análisis de mortalidad entre los pacientes de la cohorte. La comparación entre los pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias no mostró diferencias significativas (GP: 11.8% vs. GS: 6.3%, $p=0.86$) ver figura 5A. Por subtipos de glomerulopatías primarias (Figura 5B) tampoco se observó diferencias significativas (ECM 0%, GEFyS 9.1%, NM 2.7%, GNMP 9.5%, IgA 4.5% $p=0.706$); de igual forma entre los pacientes con glomerulopatías secundarias (Figura 5C) tampoco se observaron diferencias en la mortalidad entre los subtipos histológicos (NL 14%, Vasculitis 18.2%, DM 11.9%, PP 25%, GEFyS secundaria 2.8%, NM secundaria 0%, $p=0.339$).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con glomerulopatías primarias

Variable	Total N=157(100)	GEFyS-1 n=61(38.8)	NM-1 n=42(26.7)	GNMP n=24(15.2)	IgA n=26(16.5)	ECM n=4(2.5)	p
Edad X±DE	39.1±15.3	37.8±15.7	44.8±15.5	35.4±11.7	37.2±14.59	26±20	0.064
Femenino (%)	67(42.7)	26(42.6)	15(35.7)	10(41.7)	14(53.8)	2(50)	0.696
CDMX/Edo Mex (%)	127(80.9)	5(83.6)	29(69)	20(83.3)	24(92.3)	3(75)	0.168
Comorbilidades (%)							
Ninguna	114(72.6)	44(72.1)	32(76.2)	21(87.5)	17(65.4)	3(75)	0.464
Diabetes mellitus	5(3.2)	1(1.5)	3(7.1)	0(0)	1(3.8)	0(0)	0.476
Autoinmunes	12(7.6)	3(4.9)	0(0)	2(8.3)	3(11.5)	1(25)	0.120
Hipertensión	21(13.4)	14(23)	6(14.3)	0(0)	1(3.8)	0(0)	0.023
Tratamiento (%)							
Ninguno	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	/
Ciclofosfamida	22(14)	1(1.6)	6(14.3)	15(62.5)	0(0)	0(0)	<0.01
Ácido micofenólico	8(5.1)	5(8.2)	0(0)	0(0)	1(3.8)	2(50)	<0.01
ICN¥	42(26.8)	12(19.7)	30(71.4)	0(0)	0(0)	0(0)	<0.01
Solo esteroide	49(31.2)	23(37.7)	1(2.4)	7(29.2)	16(61.5)	2(50)	<0.01
Solo IECA¶	29(18.5)	18(29.5)	5(11.9)	1(4.2)	6(23.1)	0(0)	<0.01
CFM + MMF ¥¥	2(1.3)	0(0)	0(0)	1(4.2)	1(3.8)	0(0)	0.368
CFM+ ICN †	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0.237
ICN + MMF ‡	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	/
Otros	4(2.5)	2(3.3)	0(0)	0(0)	2(7.6)	0(0)	<0.01

¥ICN: Inhibidor de calcineurina; ¶IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; ¥¥CFM + MMF: ciclosporina mas ácido micofenólico; †CFM + ICN: Ciclofosfamida + Inhibidor de calcineruina; ‡ ICN + MMF: inhibidor de calcineurina + ácido micofenólico

Tabla 2. Características generales de los pacientes con glomerulopatías secundarias

Variable	Total n=343(100)	LES n=149(43.4)	VASCULITIS n=36(9.6)	DM n=87(25.3)	PP n=22(6.4)	GEFYS-2 n=48(13.9)	NM-2 n=4(1.16)	<i>p</i>
Edad X±DE	39.5±15.01	29±11	47.6±13.6	50.5±12.3	52±10.8	38.5±13.2	48.5±17.5	<0.001
Femenino (%)	186(54.2)	107(71.9)	17(51.5)	36(41.4)	5(22.7)	20(41.7)	1(25)	<0.001
CDMX/Edo Mex (%)	290(84.5)	124(83.2)	31(93.9)	76(87.4)	18(81.8)	39(81.3)	2(50)	0.212
Comorbilidades (%)								
Ninguna	115(33.9)	38(25.5)	15(45.5)	11(12.6)	10(45.5)	39(81.3)	2(50)	<0.001
Diabetes mellitus	70(20.4)	1(0.7)	0(0)	66(75.9)	2(9.1)	1(2.1)	0	<0.001
Autoinmunes	113(32.8)	93(62.4)	7(21.8)	9(10.3)	(9.1)	2(4.2)	0	<0.001
Hipertensión	56(16.3)	20(13.4)	8(24.2)	16(18.4)	5(22.7)	5(10.4)	2(50)	0.162
Tratamiento (%)								
Ninguno	8(2.3)	3(2)	1(3)	4(4.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0.189
CFM	91(26.5)	54(36.2)	30(90.8)	2(2.3)	1(4.5)*	3(6.3)	1(25)	<0.001
MMF	54(15.7)	48(32.2)	2(6.1)	1(1.1)	0(0)*	3(6.3)	0(0)	<0.001
ICN ¥	10(2.9)	4(2.7)	0(0)*	3(3.4)	0(0)*	2(4.2)	1(25)	<0.001
Solo esteroide	33(9.3)	0(0)	0(0)	19(21.8)	1(4.5)	13(27.1)	0(0)	<0.001
Solo IECA ¶	93(27.1)	0(0)	0(0)	53(60.9)	13(59.1)	27(56.3)	0(0)	<0.001
CFM + MMF ¥¥	26(7.6)	24(16.1)	0(0)	1(1.1)	0(0)	0(0)	1(25)	<0.001
CFM+ ICN †	8(2.3)	6(4)	0(0)	1(1.1)	1(4.5)	0(0)	0(0)	0.430
ICN + MMF‡	3(0.9)	3(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0.562
Otros	17(5)	7(4.7)	0(0)	3(3.4)	6(27.3)	0(0)	1(25)	<0.001

¥ICN: Inhibidor de calcineurina; ¶IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; ¥¥CFM + MMF: ciclosporina mas ácido micofenólico; †CFM + ICN: Ciclofosfamida + Inhibidor de calcineruina; ‡ ICN + MMF: inhibidor de calcineurina + ácido micofenólico

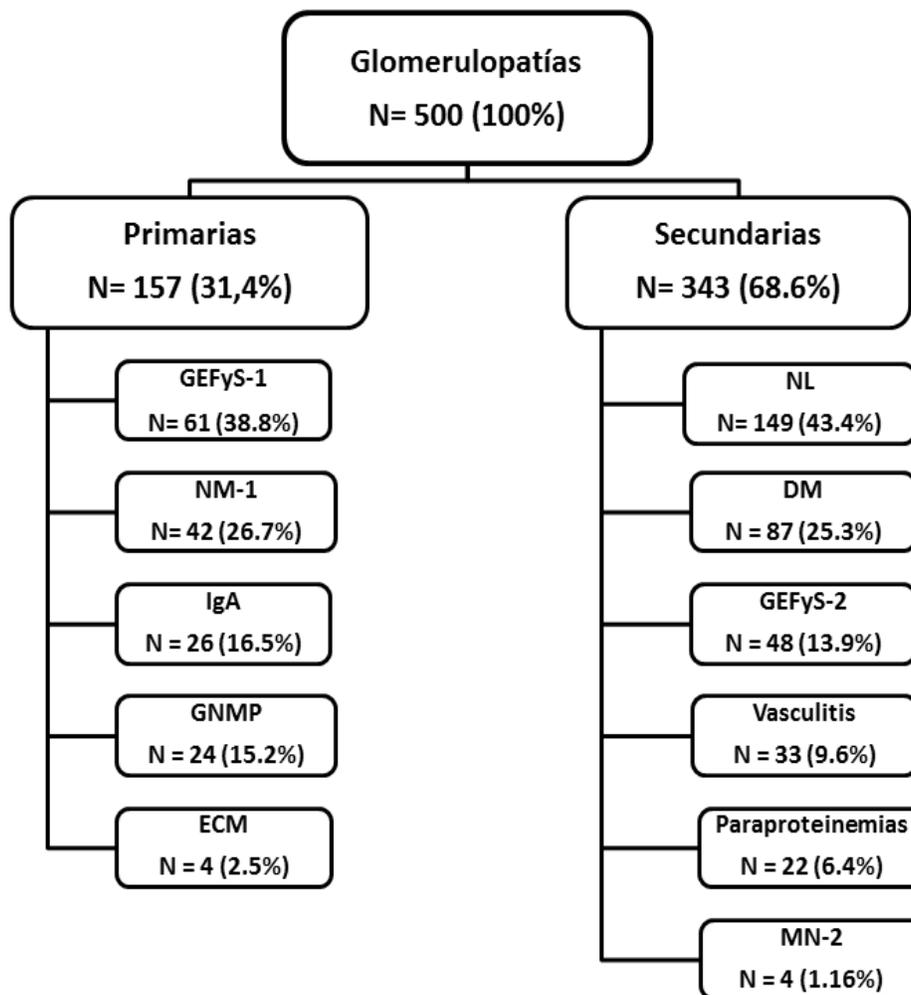


FIGURA 1. Distribución de glomerulopatías primarias y secundarias. **GEFyS-1:** glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria; **GEFyS-2:** glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria; **NM-1:** nefropatía membranosa primaria; **NM-2:** nefropatía membranosa secundaria; **IgA:** nefropatía por IgA; **GNMP:** glomerulonefritis membranoproliferativa; **ECM:** enfermedad de cambios mínimos; **NL:** nefritis lúpica; **DM:** diabetes mellitus.

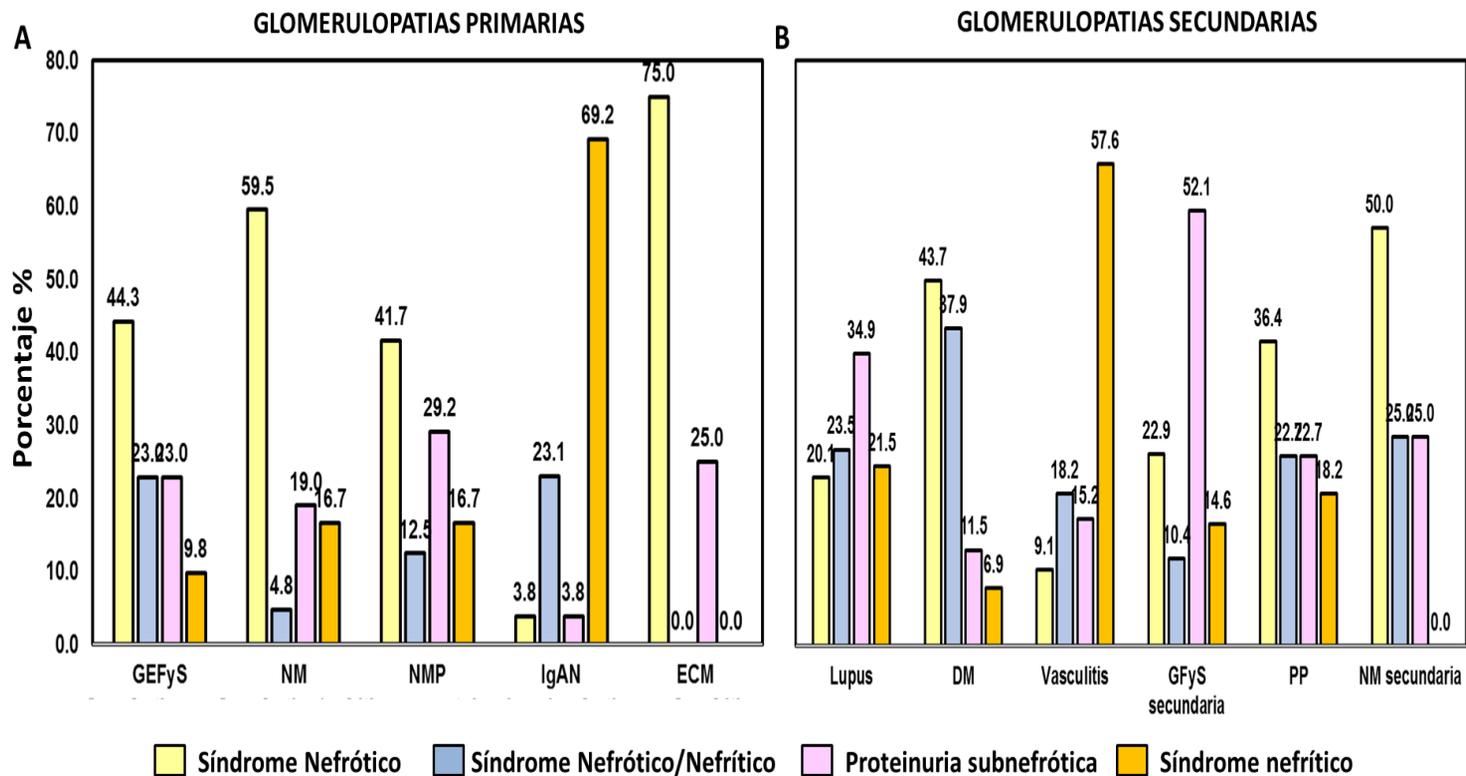


FIGURA 2. Frecuencia de presentaciones clínicas en los diferentes subtipos de glomerulopatias: **A.** glomerulopatias primarias; **B.** glomerulopatias secundarias. GEFyS: gloméruloesclerosis focal y segmentaria; NM: nefropatía membranosa; NMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; IgAN: nefropatía por IgA; DM: diabetes mellitus; PP: paraproteinemias.

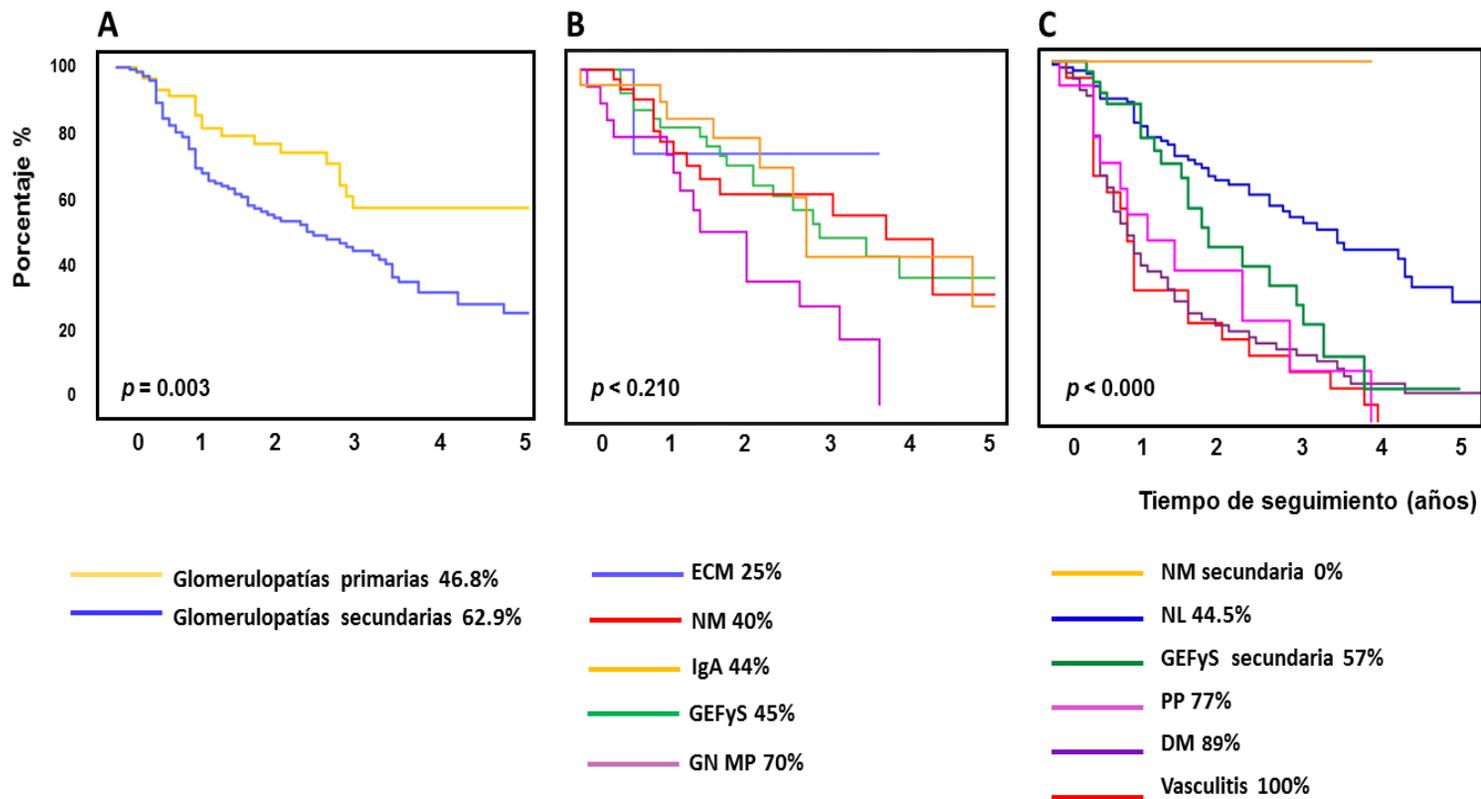


FIGURA 3. Kaplan-Meier desarrollo de Enfermedad renal crónica (TFG <60 mL/min) a los 6 meses. A. Global B. Glomerulopatías primarias C. Glomerulopatías secundarias. GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NM: nefropatía membranosa; IgA: nefropatía por IgA; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; ECM: enfermedad de cambios mínimos; NL: nefritis lúpica; DM: diabetes mellitus;

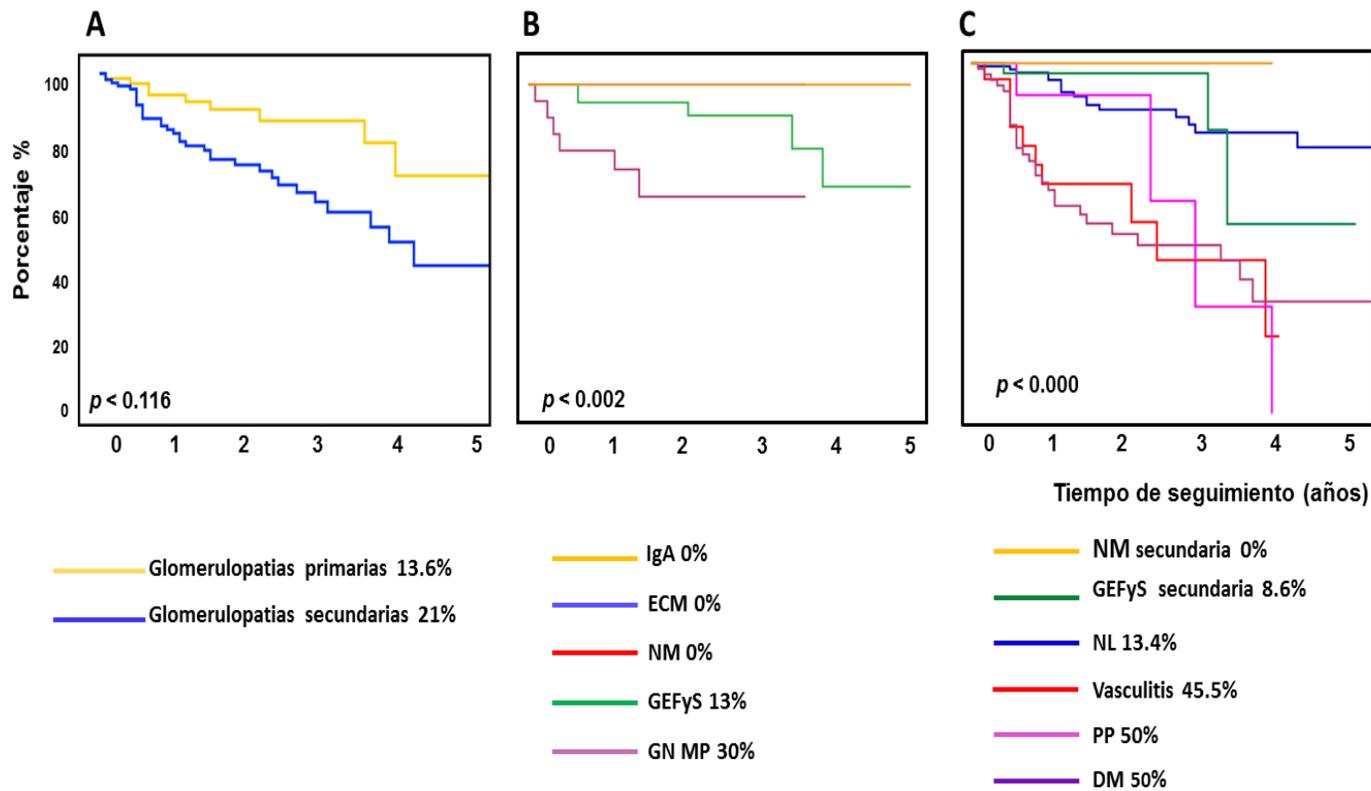


FIGURA 4. Kaplan-Meier desarrollo de Enfermedad renal crónica terminal (TFG <15 mL/min) a los 6 meses. A. Global B. Glomerulopatías primarias C. Glomerulopatías secundarias. B. Glomerulopatías primarias C. Glomerulopatías secundarias. GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NM: nefropatía membranosa; IgA: nefropatía por IgA; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; ECM: enfermedad de cambios mínimos; NL: nefritis lúpica; DM: diabetes mellitus; PP paraproteinemias.

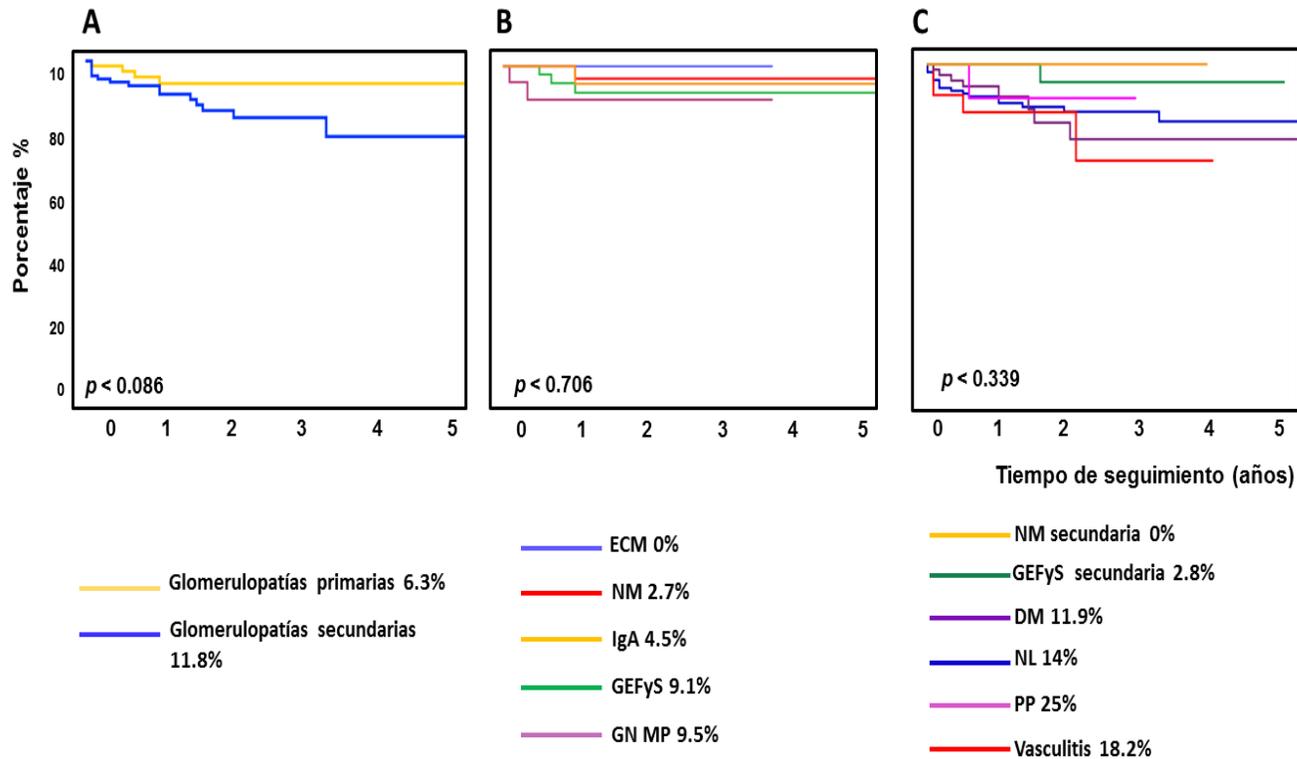


FIGURA 5. Kaplan-Meier mortalidad a los 6 meses. A. Global B. Glomerulopatías primarias C. Glomerulopatías secundarias. GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NM: nefropatía membranosa; IgA: nefropatía por IgA; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; ECM: enfermedad de cambios mínimos; NL: nefritis lúpica; DM: diabetes mellitus; PP paraproteinemias.

9. DISCUSION

Nuestros resultados muestran un análisis de las tendencias epidemiológicas y el pronóstico entre pacientes mexicanos con glomerulopatías. Existen diversos factores demográficos, socioeconómicos, ambientales, así como diferencias en las prácticas de la biopsia renal que determinan las variaciones en la incidencia de las enfermedades glomerulares entre poblaciones. Habitualmente el pronóstico de las glomerulopatías para desarrollo de ERC, ERCT y mortalidad es homologado como si se tratasen de la misma patología (25), sin embargo, cada tipo de glomerulopatía tiene su perfil clínico y evolutivo característico, el cual, puede ser muy diferente de acuerdo con la etiopatogenia (29). Nuestros resultados muestran diferencias pronósticas entre las glomerulopatías primarias y secundarias, así como entre los diferentes subtipos histológicos. Algunas series de biopsias reportadas y estudios de cohorte han demostrado que las lesiones histopatológicas en la biopsia renal proveen información pronóstica incluso después del ajuste para proteinuria y tasa de filtración glomerular (51). En una cohorte de pacientes con glomerulopatías primarias reportada por *Chou y colaboradores*, el mayor predictor de desarrollo de enfermedad renal crónica fue la presencia de glomeruloesclerosis focal y secundaria, mientras que el mayor predictor de mortalidad por todas las causas fue la nefropatía membranosa con proteinuria elevada (28). En nuestro trabajo dentro de las glomerulopatías primarias fue la glomerulonefritis membranoproliferativa la que mostró un peor pronóstico con una mayor progresión a enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal. De acuerdo con la nueva terminología la glomerulonefritis membranoproliferativa representa un grupo heterogéneo de nefropatías. (52), en nuestra población todas las membrano proliferativas mostraron consumo de complemento, algunas con características de glomerulopatía por C3 (aunque no se confirmaron mutaciones del factor H). Un estudio de cohorte retrospectiva de *Dobronravov y colaboradores*, evidenció en 214 pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativas una frecuencia de remisión parcial y remisión completa de 50% dependiendo de la etiología de la MPGN con una tasa de supervivencia renal acumulada a 10 años de alrededor del 100% en los casos, excepto para aquellos que no alcanzaron ningún tipo de remisión (53). En un estudio de cohorte retrospectivo de 2350 pacientes con glomerulopatías de la Clínica Mayo en el 2018, con una media de seguimiento de 4.5 ± 3.6 años, el 21% de los pacientes progresaron a ERCT, con la incidencia más elevada entre pacientes con GEFyS primarias (4). Este hallazgo es diferente a lo que en nuestra población, presentan los pacientes con GEFyS primarias. En otro estudio de cohorte retrospectivo realizado por *Haider y colaboradores*, los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria tuvieron mayor riesgo de progresión a ERTC; de igual manera se reportó pronóstico desfavorable en pacientes con nefropatía por IgA (29), hallazgos que podrían contrastar a nuestros resultados. La nefropatía por IgA ha sido la glomerulopatía primaria más frecuentemente reportada en la mayoría de los estudios a nivel mundial (32) sin embargo, en nuestro estudio se observó un aumento en la incidencia de GEFyS, lo cual es consistente con los reportes de Golay, V et al y Swaminathan y un menor número de pacientes con IgA (33, 37).

En nuestro estudio, se asociaron las glomerulopatías secundarias a vasculitis con mal pronóstico ya que el 100% de los pacientes desarrollaron ERC al final del seguimiento. En un estudio de Robson et al, donde se describió daño irreversible acumulado a corto y largo plazo en una cohorte de pacientes de 735 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (54); a los 6 aproximadamente el 8% había desarrollado ERCT; resultados similares fueron reportados en un estudio de cohorte sueco de 183 pacientes, con vasculitis asociada a ANCA, en el cual, 20% de los pacientes desarrollaron ERCT durante un periodo de seguimiento de 5 años (55). En un estudio de cohorte retrospectivo de Lionaki y colaboradores, con 523 pacientes vasculitis asociada a ANCA, se reportó que la mayoría tenían enfermedad renal y 95 necesitaron diálisis en la presentación inicial (56). Por lo tanto, el pronóstico renal sigue siendo desfavorable en la vasculitis asociada a ANCA, ya que hasta el 20-25% de los pacientes desarrollan ERCT en los pocos años posteriores al diagnóstico (57), lo cual es consistente con los hallazgos de nuestro estudio.

En un estudio de cohorte de 256 pacientes realizado por Pokroy-Shapira y colaboradores, se encontró un decremento progresivo de la tasa filtración glomerular en el tiempo, ya que la prevalencia de enfermedad renal crónica fue de 46.7% en pacientes con nefritis lupica definida por criterios de la ACR (58), resultados similares a los de nuestro estudio en el cual se encontró una frecuencia de desarrollo de enfermedad renal crónica a los 6 meses de 44.5%.

En nuestro estudio, la nefropatía diabética se asoció con mal pronóstico ya que el 89% y el 50% de los pacientes al final del seguimiento desarrollaron enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal respectivamente; en un estudio de cohorte retrospectivo de Yuan y colaboradores, la incidencia de ERCT secundaria a DM tipo 2 después de un periodo de seguimiento de 9 años fue de 18.7% (59), sin embargo, la incidencia de ERCT asociada a DM tipo 2 reportada por la URSDS es del 30 al 50% (60), similar a reportado en nuestra población.

Una de las principales desventajas de nuestro estudio es la pérdida de seguimiento clínico en un número considerable de pacientes, así mismo, el tiempo de observación posterior a la realización de la biopsia y el inicio de tratamiento de inducción difiere entre la población estudiada; la influencia del tratamiento de inmunosupresión en los desenlaces medidos no fue evaluada.

9. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la GEFyS es la glomerulopatía primaria más frecuente y la nefritis lúpica es la glomerulopatía secundaria más común lo cual coincide con la mayoría de los reportes en Latinoamérica y a nivel mundial.

Se observó una diferencia significativa entre grupos con mayor prevalencia de glomerulopatías secundarias, principalmente LES y GEFYS en mujeres y en población joven

Se observó una diferencia entre grupos en la distribución de frecuencia de desarrollo de ERC y ERCT siendo mayor en las glomerulopatías secundarias y entre subtipos, siendo mayor en la GNMP para las glomerulopatías primarias y en vasculitis y nefropatía diabética para las glomerulopatías secundarias.

Se observó mayor mortalidad en las glomerulopatías secundarias con respecto a las glomerulopatías primarias, principalmente en vasculitis y nefropatía diabética.

Existe gran heterogeneidad en las características clínicas y bioquímicas de los diferentes tipos de glomerulopatías primarias y secundarias y el desarrollo de ERC y ERCT dependerá de el tipo de glomerulopatías. La realización de un mayor número de biopsias renales permitirá conocer mejor el comportamiento de las glomerulopatías en México.

10. REFERENCIAS

1. Floege, Jürgen Adler, Sharon G. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, Volume 95, Issue 2, 268 – 280
2. U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
3. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes: Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int* 2013; 3: pp. 1-150
4. Sim J, Bhandari S, Batech M, et al. End stage renal disease and mortality outcomes across different glomerulonephropathies within a large diverse US population. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(2):167-178.
5. Rector's *The Kidney*, 8th edn. Saunders/ Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 987–1066
6. Haraldsson B., Nystrom J., and Deen W.M.: Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88: pp. 451-487
7. Ballermann B.J., and Stan R.V.: Resolved: capillary endothelium is a major contributor to the glomerular filtration barrier. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: pp. 2432-2438
8. Patrakka J., and Tryggvason K.: New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: pp. 463-468
9. Salmon A.H., Neal C.R., and Harper S.J.: New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: pp. 197-205
10. Shankland S.J.: The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 69: pp. 2131-2147
11. Macconi D., Abbate M., Morigi M., et al: Permeable dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention. *Am J Pathol* 2006; 168: pp. 1073-1085

12. Maddox D.A., and Brenner B.M.: Glomerular ultrafiltration. In Brenner B.M. (eds): Brenner & Rector's the kidney, ed 7. Philadelphia: Saunders, 2004. pp. 353-412
13. Couser WG, and Johnson RJ: The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014; 86: pp. 905-914
14. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: pp. 11-21
15. Sethi S, and Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—A new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: pp. 1119-1131
16. Kashtan C.E.: Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: pp. 177-181
17. Bose B., and Cattran D for the Toronto glomerulonephritis group : Glomerular diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: pp. 626-632
18. Remuzzi G, Benigni A, and Remuzzi A: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: pp. 288-296
19. Levy J.B., Hammad T., Coulthart A., Dougan T., and Pusey C.D.: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: pp. 1535-1540
20. Madaio M.P., and Harrington J.T.: The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: pp. 25-34
21. Thut MP, Uehlinger D, Steiger J, Mihatsch MJ. Renal biopsy: standard procedure of modern nephrology. Ther Umsch. 2002 Mar;59(3):110-6.
22. Moranne O., Watier L., Rossert J., et al: Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *Q J Med* 2008; 101: pp. 215-224

23. Živile Riispere & Mai Ots-Rosenberg (2012) Occurrence of kidney diseases and patterns of glomerular disease based on a 10-year kidney biopsy material: A retrospective single-centre analysis in Estonia, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 46:5, 389-394
24. Roberts, I. D'Agati, V. Lager, D. Cattran, D. et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 27(5): 1278-1287.
25. Srivastava A, Kaze A, Stillman I, et al. The association of histopathological lesions with renal function decline and mortality in biopsy-confirmed kidney disease. SA-PO789. Abstract presented at: American Society of Nephrology Meeting, November 15–20, 2016; Chicago, IL
26. Sethi, S. D'Agati, Vivette D. Nast, Cynthia C. et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney International*. 2017;91 (4):787-789.
27. Moranne, O. Watier, L. Rossert, J. Stengel, B. Primary glomerulonephritis: An update on renal survival and determinants of progression. *Qjm*. 2008; 101 (3): 215-224.
28. Lin, S. Kao, C. Chen, Y. Wu, et al. Outcomes and Predictors for ESRD and Mortality in Primary GN. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (9): 1401-1408.
29. Haider, Dominik G. Masghati, S. Goliash, G. Mouhieddine, et al. A. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44 (6): 578-586.
30. Hebert, L. A., Parikh, S., Prosek, J., Nadasdy, T., & Rovin, B. H. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *American journal of nephrology*. 2013; 38(3), 253–266.
31. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011;108(1):33–36.
32. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414–430.

33. Golay, V et al. "The spectrum of glomerular diseases in a single center: A clinicopathological correlation." *Indian journal of nephrology* vol. 23,3 (2013): 168-75. doi:10.4103/0971-4065.111833
34. Hanco JB, Mullan RN, O'Rourke DM et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3050–3054
35. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H., et al: Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: pp. 878-883
36. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1772-1781.
37. Swaminathan S., Leung N., Lager D.J., et al: Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: pp. 483-487
38. Simon P., Ramee M.P., Boulahrouz R., et al: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004; 66: pp. 905-908
39. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594–1602
40. Dev Jegatheesan, Karthik Nath, et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jan;21(1):28-34
41. Wirta O, Mustonen J, Helin H et al. Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 193–200
42. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy 7. diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native 8. kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):490-6. DOI: 10.1093/ndt/gfp355
43. Coronado C et al. Descripción clinicopatológica de las enfermedades glomerulares. *Acta Médica Colombiana* Vol. 41 N°2. Abril-Junio 2016.

44. Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D et al. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877–885
45. O’Shaughnessy, M. M., Hogan, S. L., Poulton, C. J., Falk, R. J., Singh, H. K., Nickleit, V., & Jennette, J. C. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986–2015. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 12(4), 614–623.
46. Kanjanabuch T, Kittikovit W, Lewsuwan S, Leelahavanichkul A, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K, et al. Etiologies of glomerular diseases in Thailand: a renal biopsy study of 506 cases. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2005;88 Suppl 4:S305-11.
47. Chavez Valencia V, Orizaga de La Cruz C, Becerra Fuentes JG, Fuentes Ramirez F, Parra Michel R, Aragaki Y, et al. [Epidemiology of glomerular disease in adults: a database review]. *Gaceta medica de Mexico*. 2014;150(5):403-8.
48. Velásquez-Forero et al. Lesiones anatomopatológicas del síndrome nefrótico idiopático del adulto. *NEFROLOGIA*. Vol. XIX. Núm. 1. 1999.
49. Méndez Durán A, Medel Barajas T, Fuentes Luitón E, Pérez Santana ME, Popoca Martínez MC. Frecuencia de glomerulopatías en el Centro Médico Nacional «20 de noviembre». *Rev Esp Med Quir*. 2004;9(2):23-6
50. Torres Muñoz, Abel et al. “Percutaneous renal biopsy of native kidneys: efficiency, safety and risk factors associated with major complications.” *Archives of medical science : AMS* vol. 7,5 (2011): 823-31.
51. Srivastava A, Palsson R. The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*, et al. 2018 Aug;29(8):2213-2224.
52. Sethi, et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med* 2012; 366:1119-1131.
53. Dobronravov, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. Ter Arkh. 2018 Dec 30;90(12):39-47

54. Robson J, Doll H, Suppiah R et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 177–184
55. Mohammad AJ, Segelmark MA. Population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol* 2014; 41: 1366–1373 4
56. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE et al. The clinical course of ANCA smallvessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76: 644–651
57. Sergey Moiseev, Pavel Novikov, David Jayne, Nikolay Mukhin, End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 32, Issue 2, February 2017, Pages 248–253
58. Pokroy-Shapira, et al. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014 May;33(5):649-57.
59. Yuan, Christina M et al. “Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center.” *Clinical kidney journal* vol. 10,2 (2017): 257-262.
60. United States Renal Data System. 2015. Annual Data Report; Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities: primary cause of ESRD: a cautionary note. Ann Arbor, MI: USRDS Coordinating Center.