

ARTICULO ORIGINAL

Glomerulopatías en el Paraguay. Reporte del Registro de Biopsias Renales en 1072 casos

*Kasamatsu E, Nunes V MC, Miryam Morán, Centurión M, Campos de Alvarenga S
Departamento de Patología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de las Salud (IICS),
Universidad Nacional del Paraguay (UNA).

RESUMEN

La biopsia renal es el principal método de diagnóstico de las glomerulopatías. El Registro de biopsias renales es importante para conocer la situación epidemiológica y clínico-patológica de las enfermedades renales de un país y las variaciones geográficas entre los países o continentes. Para conocer la situación actual de las glomerulopatías del Paraguay se ha realizado el presente estudio en 1.365 biopsias renales registradas entre agosto de 1989 a junio de 2005 en el Departamento de Patología del IICS, que es el Centro de Referencia y Registro de Biopsias Renales del país, analizando sus aspectos histológicos, demográficos y las diferencias entre periodos quinquenales de estudio. Del total de casos, 1072 (75.5%) fueron glomerulopatías y, a diferencia de la mayoría de los países, se observó un predominio de glomerulonefritis secundarias (GNS) (57.3%) de las cuales 85.9% fueron nefritis lúpica (NL). En las glomerulonefritis primarias (GNP) la GN proliferativa mesangial (GNPM) y la membranoproliferativa (GNMP) fueron las más frecuentes (39.8% y 28.2%), mientras que la Nefropatía por IgA (NIgA) y la Enfermedad de cambios mínimos (ECM) fueron raras (1.9% y 1.3%). No se observaron cambios significativos de incremento o disminución de tipos histológicos a través de los periodos de estudio tanto en las GNP como en las GNS. La existencia de este registro de biopsias renales fue la base para la creación del Registro de Glomerulopatías del Paraguay en el año 2004, cuyos datos son necesarios para establecer programas de tratamiento y prevención de las enfermedades glomerulares en nuestro país a fin de disminuir su progresión al estadio terminal.

Palabras claves: biopsia renal, glomerulopatías, Registro, Paraguay.

Glomerulopathies in Paraguay. Report of Registry of Renal Biopsies in 1072 cases

ABSTRACT

Renal biopsy is the main diagnostic method of glomerulopathies. The registry of renal biopsies is important to know the epidemiological and clinical and pathological situation of renal diseases of a country and the geographic variations between countries or continents. In order to know the current situation of glomerulopathies in our country, we studied 1,365 renal biopsies registered between August 1989 to June 2005 at the Pathology Department of the IICS, the reference center and the Renal Biopsy Registry of the country, analyzing histological and demographic aspects as well as the differences between five-year periods of study. On the total cases, 1,072 (75.5%) were glomerulopathies while secondary glomerulonephritis (SGN) were more frequent (57.3 %) with 85.9 % of lupus nephritis (LN) in contrast to most countries. Among primary glomerulonephritis (PGN), mesangioproliferative GN (MPGN) and membranoproliferative GN (MPGN) were predominant (39.8 % and 28.2 %) while IgA Nephropathy (IgAN) and Minimal Change Disease (ECM) were rare (1.9 % and 1.3 %). We did not observe significant changes of increases or decreases of histological types through the study periods in PGN as well as in SGN. The existence of this registry of renal biopsy was the base for the creation of the Paraguayan Registry of Glomerulopathies in 2004, which data are necessary to establish treatment and prevention programs of glomerular diseases in our country in order to decrease their progression to end-stage renal disease.

Keywords: renal biopsies, glomerulopathies, registry, Paraguay

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal sigue siendo el principal método de diagnóstico de las enfermedades renales, sobre todo glomerulares, estableciendo la evidencia histológica de la enfermedad renal, su tipo, naturaleza, sitio, severidad y extensión. También permite orientar el tratamiento adecuado y por ende la prevención de la progresión futura de la enfermedad hacia el estadio terminal. Los Registros de Biopsias Renales de los distintos países son muy valiosos, pues permiten conocer la situación de las enfermedades renales en cada país y el estudio epidemiológico comparativo de patologías renales entre países o áreas geográficas del mundo. La carga social y económica de los pacientes con enfermedades renales en estadio terminal en el mundo es tan grande que existen iniciativas mundiales, a través de los Registros, para mejorar el cuidado y el pronóstico de estos pacientes mediante la promoción coordinada, colaboración e integración entre los países¹.

Las frecuencias relativas de las enfermedades renales presentan variaciones geográficas. En general las glomerulopatías ocupan el primer lugar y de éstas, las glomerulonefritis primarias (GNP) son más frecuentes que las glomerulonefritis secundarias (GNS). Los Registros de Biopsias Renales con gran volumen de casos como el Registro Nacional de Biopsias Renales de Italia en Europa con un total de 14.607 biopsias renales registradas entre 1996 y 2000, reporta 89% de glomerulonefritis (GN) con 64.3% de GNP y 24.7% de GNS². Otros Registros como el de China en Asia tiene 68.6% de GNP en 13.519 biopsias renales registradas durante el periodo 1979-2002³.

Las lesiones glomerulares pueden manifestarse solamente como alteraciones urinarias asintomáticas o como síndromes clínicos tales como el síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, hematuria macroscópica, insuficiencia renal aguda o crónica⁴. Las glomerulopatías que producen estos síndromes también varían de acuerdo a las áreas geográficas. Así el Registro de la Sociedad Española de Nefrología, con base poblacional, correlacionando los datos clínicos y demográficos con los patológicos, ha observado que la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la glomerulonefritis membranosa (GNM) con 22.9%, seguida por la enfermedad de cambios mínimos (ECM) con

17.1% y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con 14.1%⁵. Esta distribución es similar a la observada en Italia y Dinamarca^{2,6}, sin embargo difiere de la observada en países asiáticos como Japón y Corea en donde existe un predominio de ECM (37.7% y 59.4%) seguida por GNM⁷.

En países latinoamericanos la distribución de las frecuencias relativas de los tipos de glomerulopatías presenta diferencias regionales. Los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías son bastante similares a los de países desarrollados, observándose en 2.058 biopsias renales registradas en el periodo 1980-2003, un incremento de la incidencia de las glomerulopatías primarias (68.5%) con cambios en la frecuencia de los tipos histológicos a través del tiempo en dicho periodo⁸. En un estudio retrospectivo y prospectivo de pacientes adultos con enfermedad glomerular en el Perú, Hurtado y col. han demostrado que la epidemiología de las glomerulopatías es diferente a la observada en la mayoría de los países del mundo, con cierta similitud con algunas regiones de Africa en donde la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es común y la nefropatía por IgA (NIgA) es rara⁹. En Brasil la glomerulonefritis crónica todavía es la causa principal que conduce a la insuficiencia renal terminal como en muchos países de Latinoamérica¹⁰.

En el Paraguay la concentración de todas las biopsias renales del país en el Departamento de Patología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) a partir de agosto de 1989 hasta el presente, permitió el establecimiento de un Registro de Biopsias renales principalmente de glomerulopatías que fue la base principal para la creación del Registro de Nacional de Glomerulopatías en el año 2004. El objetivo de este trabajo basado en los datos histopatológicos obtenidos del Registro de biopsias renales, es hacer conocer la situación actual de las enfermedades renales en el Paraguay, en particular de las glomerulopatías en sus aspectos anatomopatológicos y demográficos y los cambios que puedan verse en los tipos histológicos a través del tiempo. El Registro de Enfermedades Renales es un camino de investigación epidemiológica y clínico-patológica y es la base para futuros programas de prevención, de diagnóstico precoz y tratamiento, orientados a disminuir el

riesgo de progresión de los pacientes hacia una enfermedad renal en estadio terminal.

MATERIAL Y METODOS

En el periodo comprendido entre Agosto de 1989 a Junio de 2005 se registraron 1.365 biopsias renales en el Departamento de Patología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS). El 75.3% de las biopsias procedían de los tres centros nefrológicos públicos de mayor concentración en biopsias renales del país como el Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas, UNA (36.6%), el Hospital Nacional dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (22.8%) y el Hospital Central del Instituto de Previsión Social (15.9%). El resto de los pacientes (24.7%) fue de otros hospitales públicos y del sector privado. De los casos del Hospital de Clínicas, 48% correspondía a la 1ª Cátedra de Clínica Médica. La muestra es representativa del país, ya que todas las biopsias renales realizadas en los distintos centros y hospitales del país durante el periodo de estudio, fueron remitidas al IICS para su estudio especializado. Para el estudio de las glomerulopatías fueron excluidas las biopsias con material insuficiente y se estableció como necesaria la inclusión de 5 glomérulos como mínimo en el material biopsico. Se utilizaron en forma rutinaria las técnicas de Hematoxilina Eosina, Acido Periodico-Schiff (PAS), Metenamina de plata (PAMS) y Elástica Goldner para el estudio histológico por microscopía óptica. En este estudio no se consideraron las otras técnicas realizadas como la inmunofluorescencia directa y la microscopía electrónica.

Las enfermedades renales fueron divididas en cuatro grandes categorías que son 1)glomerulonefritis primarias (GNP); 2)glomerulonefritis secundarias (GNS); 3)nefropatías tubulointersticiales (NTI) y 4)nefropatías vasculares (NV). Fueron consideradas como glomerulonefritis primarias: ECM, glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNPM), GEFS, GNMP, GNM, NIgA, glomerulonefritis postinfecciosa (GNPI) y la glomerulonefritis crescentica (GNC). En las GNS se incluyeron a la nefritis lúpica (NL), vasculitis (Va), amiloidosis (AM), Púrpura de Schonlein Henoch (PSH), nefropatía diabética (ND), gamapatías monoclonales, nefropatías congénitas, nefropatías infecciosas, otros⁴.

Se analizaron las variables sexo, edad promedio y diferencias por grupos de edades

(<15años, 15-65 años y >65 años) según tipos de glomerulopatías. Para el estudio comparativo de la frecuencia relativa de los tipos histológicos de glomerulopatías según época de la biopsia renal, se ha dividido en tres periodos: 1º periodo de agosto 1989-1994; 2º periodo: 1995-1999 y 3º periodo: 2000-junio 2005.

Análisis Estadístico

Los datos fueron almacenados en una base de datos del programa Excel 8.0 y analizados por el programa EPI2000. Para el análisis comparativo de las frecuencias relativas se utilizó el test de Chi cuadrado. Se consideró como estadísticamente significativa el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del total de 1365 de biopsias renales, 1027 casos (75.5%) fueron glomerulopatías. Las patologías tubulointersticiales y vasculares fueron de 2.3% y 3.0% respectivamente. También se registraron 38 casos de trasplante renal (2.8%), riñón en estadio terminal en 2.4%, otras patologías 1.9%. El material insuficiente fue de 12.4%.

La GNP se observó en 46.3% (475/1027), con un leve predominio del sexo masculino (55.4%) sobre el sexo femenino (44.6%). En cambio la GNS fue mas frecuente en mujeres (hombres 44,6% vs mujeres 76,4%) en 552/1027 casos registrados.

Con respecto a los grupos de edad, la GNP fue mas frecuente que la GNS (25,8% vs. 10,7%) en los menores de 15 años. En la GNP la ECM predominó en los mayores de 65 años y la GNPI en menores de 15 años; en todos los grupos de edad la mayor frecuencia se registró en la GNPM seguida por la GNMP. En la GNS el 77,6% de <15 años y 88,4% del grupo 15-65 años fueron NL. La vasculitis constituyó el 50% de todos los casos registrados en el grupo >65 años.

La distribución de las GNP se detalla en la tabla 1.

Es llamativo el predominio de la glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNPM) de 39.8% y la membranoproliferativa (GNMP) de 28.2%. En cambio las frecuencias relativas de la nefropatía por cambios mínimos (NCM) y la nefropatía por IgA (NIgA) fueron muy bajas, siendo de 1.9% y 1.3% respectivamente. En las GNS el 85.9% (474/552) fue registrado como nefritis lúpica con escasa proporción de las glomerulopatías

restantes como las vasculitis, nefropatía diabética y otras (Tabla 2).

TABLA 1
Distribución de las frecuencias relativas de las glomerulonefritis primarias

Glomerulopatías primarias	No. casos	%
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	189	39,8
Glomerulonefritis membrano proliferativa	134	28,2
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	63	13,3
Glomerulonefritis membranosa	28	5,9
Glomerulonefritis postinfecciosa	25	5,2
Glomerulonefritis crescentica	21	4,4
Nefropatía por IgA	9	1,9
Enfermedad de cambios mínimos	6	1,3
Total	475	100

TABLA 2
Distribución de las frecuencias relativas de las glomerulonefritis secundarias

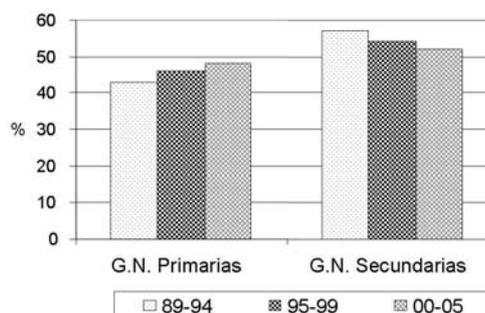
Glomerulonefritis secundarias	No. casos	%
Nefritis lupica	474	85,9
Vasculitis	22	4
Nefropatía diabética	10	1,8
Nefropatía heredofamiliar	10	1,8
Purpura de Schonlein Henoch	8	1,4
M.M. Y enf. Cadenas livianas	7	1,3
Asociadas a Hepatitis, otros	7	1,3
Amiloidosis	4	0,7
Síndrome de Good Pasture	3	0,5
Asociada a embarazo	3	0,5
Microangiopatía trombótica	2	0,4
Asociada a enf. virales, parasitarias	2	0,4
Total	552	100

Análisis Histopatológico comparativo de glomerulopatías por periodos

El número de biopsias renales fue aumentando progresivamente con cada quinquenio, desde 273 en el periodo 1990-94 a 455 en el 2do periodo (1995-99) y 637 en el tercer periodo (2000-2005).

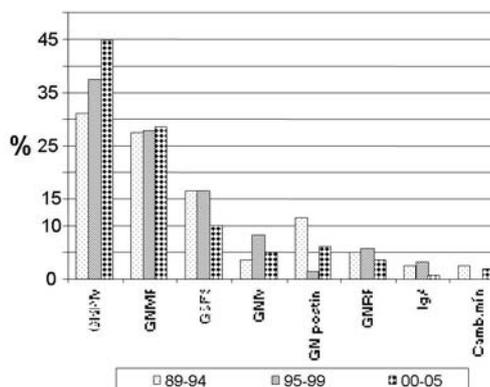
Si se comparan el primer periodo con los periodos segundo y tercero se observa un leve incremento de las glomerulopatías primarias, estadísticamente no significativas. (Fig.1).

FIGURA 1
Frecuencia relativa de Glomerulonefritis primarias y secundarias según periodos (1989-2005)



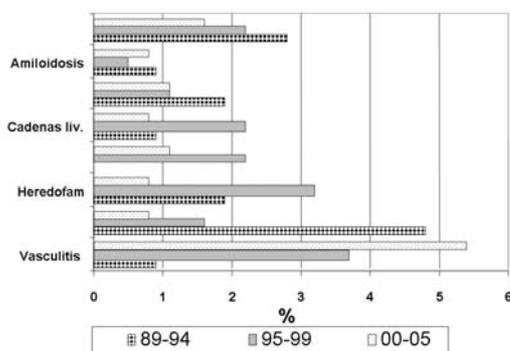
En las GNP se observó un aumento significativo de GNPM comparado el 1º periodo con el 2º y 3º periodos (31.2% a 37.4 y 44.5%, $p > 0.05$) y una disminución de las GNPE entre el primero y segundo periodos ($p = 0.007$). El resto de las glomerulopatías no presentó cambios significativos (Fig.2).

FIGURA 2
Distribución de tipos de Glomerulonefritis primarias según periodos (1989-2005)



En las GNS la frecuencia de NL que es la glomerulopatía predominante en esta casuística fue muy similar en los tres periodos: 85.9%, 83.3% y 87.9% respectivamente. Las otras glomerulopatías tampoco presentaron diferencias significativas entre los periodos (Fig.3).

FIGURA 3
Distribución de tipos de glomerulonefritis secundarias (no lúpicas) según periodos (1989-2005)



La edad promedio y el rango de edad en NL también mostraron poca variación en los tres periodos, siendo la edad promedio de 29 en los dos primeros periodos y de 30 años en el último periodo. Hay un leve descenso del sexo femenino con respecto al masculino, aunque sin significancia estadística (Fig.4). En los tres periodos la distribución de la nefritis lúpica según CLASES fue similar, con predominio de la clase IV que varía de 72.5% a 74.1%. En cuanto a las subclases, la única diferencia significativa fue el descenso de la subclase c, comparando la primera etapa con la tercera (27.5% a 8.8%) con $p = 0.001$. No se observaron diferencias significativas entre los tres periodos en los índices de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica.

DISCUSIÓN

Las glomerulopatías en el Paraguay presenta un perfil bastante diferente al de los países desarrollados y de varios países en vías de desarrollo en cuanto a la frecuencia relativa y distribución de glomerulopatías, con mayor frecuencia de las GNS sobre las GNP, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los países del mundo en los que predominan las GNP^{2,3,5,8}.

Por otro lado, la frecuencia y distribución de los tipos de GNP también difiere de las observadas en otros países. En el Paraguay según los datos del Registro de biopsias renales los tipos de GNP más frecuentes son la GNPM y la GNMP (39.8% y 28.2%), mientras que la NIgA y la ECM son raros (1.9% y 1.3%). Estos datos son similares a los observados en Perú⁹ en donde la GNMP

es el tipo predominante en la GNP (25.6%), mientras que la NIgA es poco frecuente (1.5%). Sin embargo en otros países latinoamericanos como Uruguay las GNP más frecuentes fueron la GEFS (29.3%) y la ECM (19.6%)⁸. Un estudio hecho en Brasil sobre 206 biopsias renales también muestra una prevalencia mayor de GEFS (43.2%), seguida por ECM (20.4%), la GNMP (14.1%) y la NIgA (10.2%)¹¹.

En los países asiáticos así como en la mayoría de los países europeos, la NIgA es la GNP que ocupa el primer lugar de frecuencia; por ejemplo en China el 45.26% de las GNP es por NIgA, en la República Checa la NIgA 34.5%, observándose el predominio de NIgA también en los niños (19.2%)¹². En Francia en los niños menores de 15 años la NIgA es la más frecuente (18.8%) seguido por Purpura de Schönlein Henoch (PSH) 11.6% y ECM (11.6%)¹³. En un estudio hecho en Nigeria, África, se ha observado que la GNMP ocurre en 51.2%, mientras que la ECM apenas se observó en 9.8%, datos bastante similares a nuestro país¹⁴.

En las GNS la NL es la patología predominante en los Registros de Biopsias renales, teniendo en cuenta que existen GNS frecuentes como la nefropatía diabética que no tienen indicaciones de biopsia en forma rutinaria. Si bien la NL es la GNS más frecuente en el material biopsico, el porcentaje de esta patología varía de un país a otro. En el Paraguay y Perú el porcentaje es elevado (85.9% y 71.1%)⁹, mientras que Uruguay tiene apenas 38.1%. Las vasculitis que son frecuentes en Uruguay (37.1%), en los dos países mencionados apenas llega al 4%^{8,9}.

Con relación a la tendencia de incremento o disminución a lo largo de los años, se observaron cambios en el patrón histológico a través del tiempo en distintos países, así en el Uruguay la GEFS ha sufrido una disminución de 36.3% en 1995-1999 a 19.1% en 2000-2003, mientras que la NIgA aumentó de 5.2% en 1980-1989 a 17.5% en 2000-2003⁸. En el Brasil, comparando el periodo 1985-1987 y 1990-93 no se ha observado cambios significativos en la frecuencia de la mayoría de las GNP, excepto en la GNMP que ha aumentado de 6.8% a 14.1%¹¹. En Francia el estudio de tres periodos de 10 años (1976-85; 1986-95; 1996-2002) ha demostrado que la incidencia anual de GNP por habitantes por millón (pmp) fue disminuyendo de 98 a 65, con disminución de GNMP y GNM y aumento de GN crescentica, mientras que la

NIgA no ha mostrado cambios en los tres periodos¹³. Otros estudios reportan aumento de la GEFS de 13.7% a 25% y disminución de la GNM en un periodo de 20 años en EEUU¹⁵. En el presente estudio, el análisis comparativo de tres periodos (1989-1994; 1995-99; 2000.05) ha demostrado que el número de casos de biopsias renales va en aumento, sin embargo las variaciones en la frecuencia de tipos histológicos de GNP y GNS, así como en las características demográficas fueron mínimas y sin significancia estadística.

La diversidad de las características epidemiológicas de las glomerulonefritis en el mundo sugiere la acción de diferentes factores etiológicos como factores genéticos de las poblaciones afectadas o factores ambientales o exposiciones a antígenos que actúan como disparador o inductor de las enfermedades glomerulares. Se han postulado varias hipótesis sobre el incremento de GNMP en países en vías de desarrollo como la clásica hipótesis que relaciona a un incremento en la incidencia de las infecciones bacterianas y otras más recientes como la desregulación del balance inmunológico de factores higiénicos y socioeconómicos que pueden influenciar la epidemiología y las causas de la glomerulonefritis en el mundo¹⁶.

En conclusión, el Registro de Biopsias Renales del Paraguay en sus 16 años de existencia ha proporcionado datos histopatológicos y demográficos relevantes sobre las glomerulopatías del país y ha construido el cimiento para la creación del Registro de Glomerulopatías del Paraguay, que servirá de base para las futuras investigaciones clínico-patológicas y epidemiológicas sobre estas enfermedades y para llevar a cabo programas de tratamiento y prevención para disminuir la evolución hacia la enfermedad renal terminal.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue posible mediante el apoyo técnico y financiero de la Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA) para la creación del Departamento de Patología del IICS, su funcionamiento y transferencia tecnológica. Los autores agradecen a todos los nefrólogos del país por la confianza depositada para el estudio de las biopsias renales. A las Sras. Wilma de Casanova, Graciela López y Eva López por su apoyo constante y su asistencia técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eknoyan G, Lamiere N, Barsoum R, Ekjaedt K, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-14.
2. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; (66): 890-4.
3. Li,LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China. Analysis based on 13.519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004 (66) 920-3.
4. Falk RJ, Jenneth JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Barry M.Brenner Ed.The *Kidney*. Philadelphia: Saunders 2000:1263-1349.
5. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R., Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004 (66):898-904.
6. Heaf J. The Danish renal biopsy Register. *Kidney Int* 2004;(66): 895-7.
7. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease: Nation-wide and Long-Term Survey of Primary Glomerulonephritis in Japan as Observed in 1.850 Biopsied Cases. *Nephron* 1999; 82:205-13.
8. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, Gadola L, Petralgia A, Noboa O. Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay. *Nefrología* 2005; 25 (2): 113-20.
9. Hurtado A, Escudero E, Stromquist C, et al. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Perú. *Clin Nephrol* 2000; 53:325-32.
10. Zatz R, Romao JE, Noroña IL. Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. *Kidney Int Suppl* 2003; 63 (83): S131-34.
11. Mazzarolo Cruz HM, Silva AL Jr, Saldaña LB, de Oliveira Penna D. Prevalence of adult primary glomerular diseases: retrospective analysis of 206 kidney biopsies (1990-1993). *Rev Hosp. Clin Fac Med Sao Paulo* 1996;51 (1): 3-6.
12. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejska J, Stejskalova A, Dusek J, Herout V. Tehe Czeck registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 3040-9.
13. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, CamG, Laruelle E, Autuly V, Rioux N. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*.2004; 66 (3): 905-8.
14. Asinobi OA, Gbadegesin RA, Adeyemo AA, Akang EE, Arowolo FA, Abiola OA, Osinusi K. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 1999; 18 (3): 203-6.
15. Braden GL, Mulhem JG, O'Shea MH, Nash SV, UCCI AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of

- glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (5): 878-83.
16. Jonson RJ, Hurtado A, Merszei J, Rodríguez-Uribe B, Feng L. Hipotesis: Dysregulation of immunologic balance resulting from higiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (3): 575-81.