

Glomerulonefritis mesangiocapilar idiopática. Estudio de 72 casos

M. VALLES PRATS*, E. ESPINEL GARUZ*, J. L. ALLOZA GASCON-MOLINS**, A. RODRIGUEZ JORNET*, M. CARRERA PLANS***, E. FERRER PREVOSTI* y L. PIERA ROBERT*.

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Valle de Hebrón». Barcelona.

** Sección de Bioestadística del Servicio de Medicina Preventiva. Ciudad Sanitaria «Valle de Hebrón». Barcelona.

*** Servicio de Anatomía Patológica. Residencia Sanitaria «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat.

RESUMEN

Se describen 72 pacientes diagnosticados de GNMC idiopática y controlados en nuestro Servicio entre 1967 y 1981, estudiando su evolución clínica, supervivencia y factores de riesgo. Se comparan niños y adultos, así como un grupo de pacientes tratados con corticoides y/o inmunosupresores y otro no tratado a lo largo de su evolución.

Hubo predominio de hembras sobre varones, y el 72,2 % de la población tenía edad superior a 28 años.

El síndrome nefrótico fue la forma de presentación más frecuente junto con la proteinuria aislada. La hipertensión arterial fue más frecuente en adultos que en niños. En 10 pacientes la enfermedad debutó en el embarazo. A lo largo de la evolución del SN apareció en 84,3 % de los pacientes, la HTA en el 76,8 % y la hipocomplementemia en 75 %. Globalmente los pacientes no tratados fueron más sintomáticos a expensas del SN y la hematuria.

La supervivencia total fue de 78 ± 6 (DE) %, 54 ± 8 (DE) % y 32 ± 11 (DE) % a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, mostrándose la existencia de síndrome nefrótico como un importante factor de riesgo evolutivo.

La comparación en la supervivencia de los grupos tratados y no tratados muestra de forma orientativa, dada la falta de uniformidad en el tratamiento, una tendencia no significativa a la mejor evolución de los tratados.

El estudio de 18 embarazos en 14 de nuestras pacientes apunta la gestación como un evento de bajo riesgo para la nefropatía de base.

Palabras clave: Glomerulonefritis mesangiocapilar. Síndrome nefrótico. Hipertensión arterial. Hipocomplementemia. Supervivencia.

IDIOPATHIC MESANGIOCAPILLARY GLOMERULONEPHRITIS. CLINICAL REVIEW OF 72 CASES

SUMMARY

72 cases of MCGN have been followed through a period of 18 years. Clinical evolution, survival and factors influencing prognosis were analysed and compared between a group of 23 children and 49 adults. The evolution of a group of 38 patients treated with corticosteroids and/or cytotoxic agents was also analysed and compared with the rest who did not receive any specific treatment.

Out of the 72.2 % of the patients younger than 28 a slight predominance of females was found. Nephrotic syndrome and isolated proteinuria were the most common clinical features that appeared at onset (53.3 %). Hypertension was more frequent in adults and the nephropathy was discovered during pregnancy in 10 patients. Along the clinical course of all the groups, NS was found in 83.3 % of the patients, HT in 76.8 % and hypocomplementemia in 75 %. No differences between children and adults were found. The group under treatment was usually less symptomatic than the untreated one.

Survival rate (% \pm SEM) was 78 ± 6 , 51 ± 8 and 32 ± 11 at 5, 10 and 15 years respectively, with a significantly poor outlook in nephrotic patients. In our study, HT and hypocomplementemia seem not to have any significant influence on the evolution. The survival rate of patients who received corticosteroids and/or cytotoxic drugs show a tendency to a better evolution compared with untreated ones but without any significant differences.

Key words: Mesangiocapillary glomerulonephritis. Nephrotic syndrome. Arterial hypertension. Hypocomplementemia. Survival.

INTRODUCCION

En 1965 WEST¹ y GOTOFF² describieron la glomerulonefritis mesangiocapilar (GNMC) como un tipo de nefropatía glomerular crónica con hipocomplementemia. Posteriormente se ha comprobado que, aunque frecuente, el descenso del complemento no está presente en todos los pacientes, siendo las características morfológicas el único criterio válido para identificar dicha entidad. La aparición de la inmunofluorescencia (IF) renal y la microscopia electrónica (ME) han ayudado a definir dos tipos principales de GNMC: tipo I, con depósitos subendoteliales y tipo II, con depósitos densos intramembranosos, habiéndose descrito más recientemente un tercer tipo caracterizado por la presencia simultánea de depósitos subendoteliales y subepiteliales.

Muchas han sido las publicaciones que revisan esta entidad desde el punto de vista clínico-patológico, tanto en niños o adultos como los tipos I o II juntos o por separado³⁻¹⁶. Sin embargo, tan sólo dos de ellas han establecido comparaciones entre niños y adultos englobados en la misma serie^{4,10}. Asimismo, la estimación de la supervivencia en gran parte de estas revisiones es escasa más allá de los 10 años y poco se ha escrito acerca de la comparación simultánea de la evolución clínica entre un grupo que ha recibido tratamiento y otro sin él.

Revisamos en el presente trabajo nuestra experiencia en un grupo de 72 pacientes afectados de GNMC idiopática, tanto adultos como niños, seguidos durante periodos de tiempo de 1 a 18 años, comparando la evolución de adultos frente a niños, así como la de un grupo de pacientes tratados con corticoides y/o inmunosupresores frente a otro que no ha recibido tratamiento a lo largo de su evolución.

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo incluye 49 adultos y 23 niños (edad igual o inferior a 16 años), distribuidos en 44 hembras y 28 varones, estu-

diados entre 1967 y 1981 y diagnosticados de GNMC idiopática. Se han descartado, pues, del estudio todos aquellos pacientes con GNMC secundaria o diagnosticados histológicamente fuera de nuestro Servicio. Se realizaron 102 biopsias renales a los 72 pacientes, a los 2,2 años desde el inicio aparente de la enfermedad como promedio. Todas ellas fueron estudiadas con microscopia óptica, 54 con inmunofluorescencia y 6 con microscopia electrónica según métodos anteriormente descritos¹⁷.

Los criterios histológicos incluyeron la existencia de una nefropatía glomerular difusa con proliferación endocapilar, aumento difuso de la matriz mesangial y engrosamiento de las asas capilares (Fig. 1), pudiéndose añadir frecuentemente imágenes en doble contorno (Fig. 2), sinequias flóculo-capsulares y proliferación epitelial. Descartamos en nuestro estudio la división entre lobular y no lobular por considerarla de poca utilidad. El tiempo de seguimiento osciló entre 1 y 18 años (\bar{X} : 6,2 años); para los pacientes no tratados fue de 4,1 años y para el grupo de tratados de 8 años; 19 pacientes fueron seguidos durante 10 años o más.

Definimos como síndrome nefrótico (SN) a la existencia simultánea de proteinuria $> 3,5$ g/24 horas, e hipoalbuminemia < 3 g/l., con o sin hiperlipemia o edemas; insuficiencia renal (IR) a cifras de creatinina plasmática $> 1,5$ mg. %; hipertensión arterial (HTA) a tensión arterial diastólica superior a 95 mmHg en más de tres ocasiones y síndrome nefrítico a la existencia de hematuria con alteración aguda de la función renal. Considera-

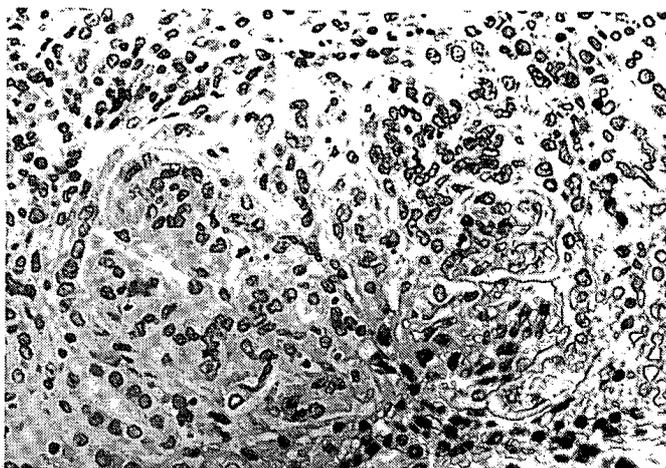


Fig. 1.—Proliferación mesangial, aumento de la matriz mesangial y engrosamiento de las asas glomerulares (Mason $\times 400$).



Fig. 2.—Imágenes en doble contorno (tinción argéntica x 500).



Fig. 3.—(Inmunofluorescencia directa. Suero anti-C₃ x 200). Depósitos granulares gruesos con distribución parietal y subendotelial.

mos la remisión cuando desapareció la proteinuria, se normalizaron el sedimento, la función renal y la tensión arterial.

De los 72 pacientes, 38 fueron tratados con prednisona 1 mg/kg/día, azatiopirina 1-2 g/kg/día y ciclofosfamida 1-2 mg/kg/día, aisladamente o asociados entre sí de formas diversas, en períodos comprendidos entre 1 y 4 años. Los otros 34 pacientes no recibieron tratamiento corticoideo o inmunosupresor alguno en su evolución. Comprobamos que ambos grupos resultaron homogéneos respecto al número de pacientes, distribución por sexos, relación niños/adultos, edad de inicio, forma de presentación, así como presencia de proliferación epitelial (7 pacientes tratados y 5 no tratados), depósitos densos (3 en cada grupo) y situación al final del estudio. En la actualidad controlamos a 45 pacientes, han fallecido 3 y hemos perdido de control a 24 pacientes, seguidos estos últimos entre 1 y 18 años. El C₃ se dosificó por inmunodifusión radial simple (Mancini) utilizando las placas comerciales de Behringwerke y la bioquímica sanguínea por métodos estandarizados de nuestro laboratorio.

En el análisis estadístico de los resultados se utilizó estadística descriptiva, tests no paramétricos de χ^2 y comparación de porcentajes^{18,19}, así como el método actuarial de tiempo medio de supervivencia y tests z, otorgándose un valor significativo para $p < 0,05$ ²⁰.

RESULTADOS

Todos los pacientes cumplían los criterios histológicos básicos en la microscopia óptica. Doce pacientes presentaron proliferación epitelial acompañante con tres o más capas de grosor y ocupando las 2/3 partes de la circunferencia del glomérulo. El estudio con IF renal (tabla I) demostró en la mayor parte de ellos la existencia de depósitos mesangiales y capilares de complemento y/o inmunoglobulinas sugerentes de GNMC (Fig. 3). El estudio ultraestructural confirmó en 3 la presencia de depósitos electrodensos subendoteliales (Fig. 4) con engro-

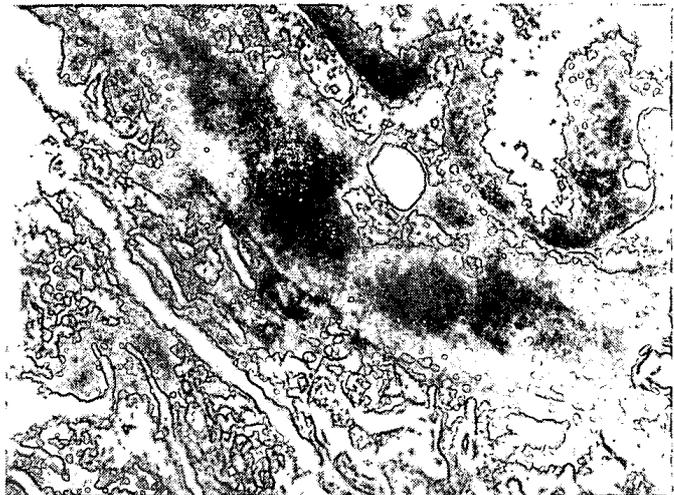


Fig. 4.—(x 11.000) GNMC tipo I. Dobles contornos constituidos por la presencia de depósitos en vías de reabsorción entre la membrana basal (externa) y la membrana neoformada (interna).

samiento mesangial difuso y extensión del mismo hacia las asas capilares. Seis pacientes fueron diagnosticados de GNMC tipo II por microscopia óptica e IF demostrando la ME en 3 el depósito denso a lo largo de la membrana basal (Fig. 5).

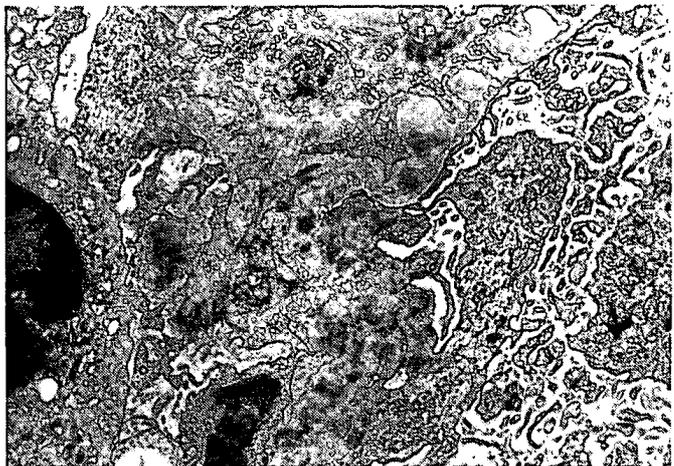


Fig. 5.—(x 7.700) GNMC tipo II. Depósitos electrodensos de diferentes tamaños en el seno de la membrana basal en un área paramesangial.

TABLA I

RESULTADOS DE LA IF RENAL

	C ₃	IgG	IgA	IgM	Total
Pacientes . . .	48	39	9	18	54
%	88,8	72,2	16,7	33,3	100

La edad de inicio se refleja en la figura 6, con predominio de los pacientes más jóvenes (28 años), que representan el 72,2 % de la población estudiada. Hubo una mayor proporción de hembras sobre varones, pero con una distribución equilibrada por sexos tanto para los grupos niños-adultos como tratados-no tratados.

Entre los síntomas o signos de inicio tan sólo la HTA es más frecuente en adultos (tabla II). En 10 casos la nefropatía debutó en el transcurso de un embarazo. Únicamente en 13 pacientes fue documentada una infección previa, amigdalar en 12 y respiratoria en un caso.

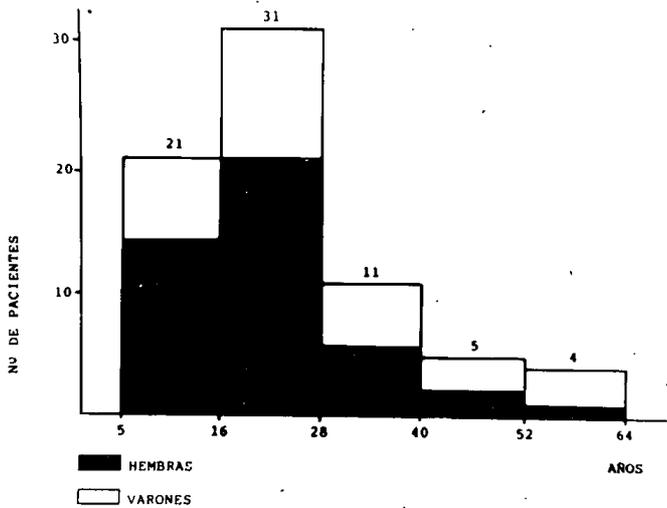


Fig. 6.—Edad al inicio de la enfermedad.

TABLA II

CLINICA DE PRESENTACION *

	Niños	Adultos	Total
S. nefrótico	11	18	29
Proteinuria persistente	3	18	21
HTA	2	17 **	19
Microhematuria	6	6	12
Macrohematuria	5	5	10
S. nefrítico	2	5	7
Embarazo	—	10	10

* Con uno o más eventos a la vez.
** p < 0,05.

Tomando el momento de la biopsia renal como representativo de la situación de los pacientes antes de iniciar tratamiento, no había diferencias en cuanto a la presencia de IR, HTA o hipocomplementemia entre los grupos tratado y no tratado; sin embargo, 23 pacientes presentaban SN entre los tratados frente a 10 entre los no tratados. Entre niños y adultos no hubo diferencia en la existencia de IR.

El seguimiento de la evolución clínica se refleja en la tabla III. El 84,3 % de los pacientes presentaron SN, a brotes en el 71 % y de forma permanente en el 29 %. La HTA apareció en el 76,8 % de los pacientes a lo largo de su evolución y la hipocomplementemia en el 75 %, siendo permanente en el 61 % de ellos. En la comparación estadística de cada uno de los síntomas en los grupos tratados y no tratados, tanto en niños como en adultos, no hubo grandes diferencias estadísticas. Tan sólo el SN fue algo más frecuente entre los pacientes no tratados y la hematuria fue significativamente más frecuente para los adultos no tratados. Considerados globalmente, el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento fue estadísticamente más sintomático.

Estudiada la situación de los pacientes al final del seguimiento no se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados ni entre niños y adultos, respecto al grado de función renal (tabla IV). Siete pacientes fueron trasplantados (6 con riñón de cadáver y uno de vivo), sin recurrencia de su nefropatía de base ni fallecimiento alguno. En 4 casos observamos remisión completa tras periodos de seguimiento de 1, 3, 5 y 6 años, respectivamente. Todos ellos habían sido tratados con corticoides y/o inmunosupresores.

La supervivencia global fue de 78 ± 6 (DE) %, 54 ± 8 (DE) % y 32 ± 11 (DE) % a los 5, 10, y 15 años, respectivamente (Fig. 7). No hubo diferencias significativas entre niños y adultos (Fig. 8). La influencia de varios parámetros clínicos sobre la evolución de la nefropatía se estudió por separado en cada uno de ellos, a través de curvas de supervivencia actuarial. Ninguno de los pacientes nunca nefróticos alcanzó la insuficiencia renal terminal, contrariamente a los pacientes nefróticos (Fig. 9). La supervivencia de los hipertensos no fue esencial-

TABLA III

EVOLUCION CLINICA *

	NIÑOS		ADULTOS		TODOS		TOTAL
	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	
Anemia (función renal normal)	3	5	6	10	9	15	24 (63)
Síndrome nefrótico	9	12	16	22	25	34 †	59 (70)
HTA	8	8	17	20	25	28	53 (69)
Hipocomplementemia	8	10	16	16	24	26	50 (66)
Hematuria	9	12	20	22 ‡	29	34 ‡	63 (69)

* Con uno o más eventos a la vez.
† p < 0,05.
‡ p < 0,01.
() Número de pacientes en que se basan los datos.

TABLA IV

SITUACION DE LOS PACIENTES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

	NO TRATADOS			TRATADOS			TÓDOS		
	Niños	Adultos	Todos	Niños	Adultos	Todos	Niños	Adultos	Todos
Función renal normal	6	9	15	2	13	15	8	22	30
Insuficiencia renal	1	6	7	4	5	9	5	11	16
‡, HD, TR	4	8	12	6	8	14	10	16	26
	$\chi^2 = 2,36$ n.s.			$\chi^2 = 3,82$ n.s.			$\chi^2 = 0,89$ n.s.		

HD = Hemodiálisis. TR = Trasplante renal.
‡ = Fallecidos.

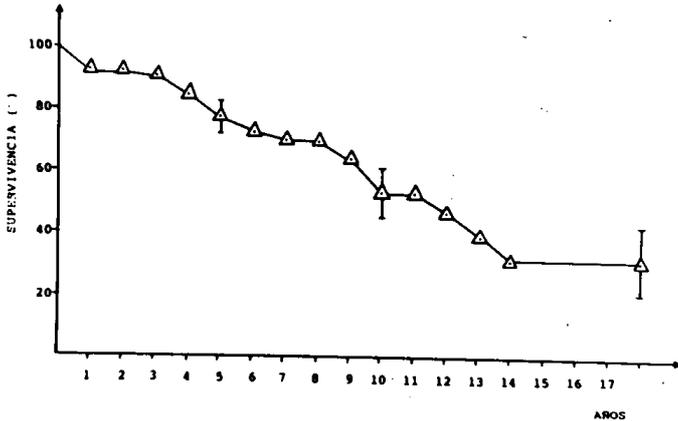


Fig. 7.—Supervivencia actuarial global.

mente distinta de los normotensos hasta los 7 años, observándose separación de ambas curvas a partir de entonces aunque no de forma estadísticamente significativa (Fig. 10). La hipocomplementemia tampoco agravó la supervivencia a los 5 y 10 años, pero lo hizo de forma significativa posteriormente (Fig. 11). El estudio comparativo de las curvas de supervivencia entre tratados y no tratados no mostró diferencias significativas en la evolución (Fig. 12). La curva de supervivencia actuarial de este último grupo representaría la historia natural de la GNMC, con porcentajes de supervivencia de 68 ± 11 (DE) % y 35 ± 15 (DE) % a los 5 y 10 años, respectivamente.

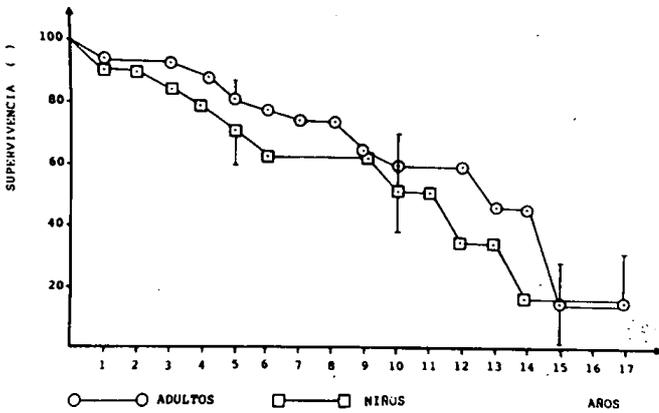


Fig. 8.—Supervivencia de niños y adultos.

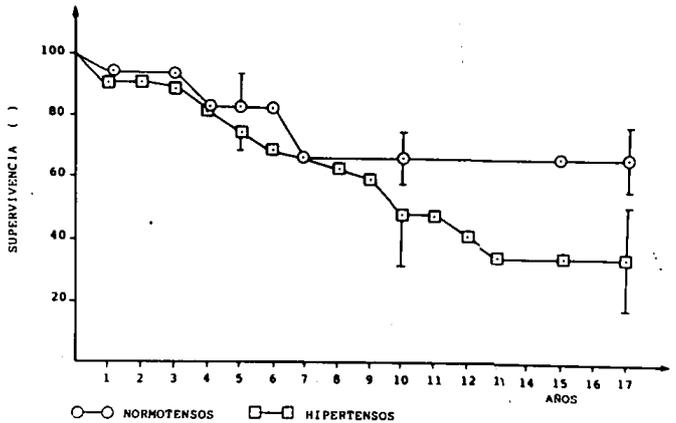


Fig. 10.—Curvas de supervivencia. Influencia de la hipertensión arterial.

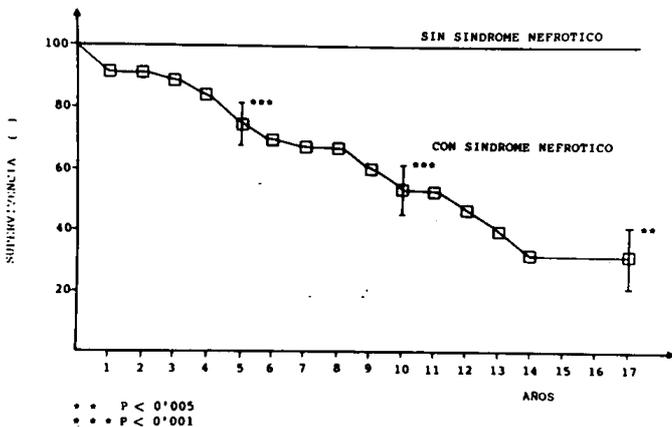


Fig. 9.—Curvas de supervivencia. Influencia del síndrome nefrótico.

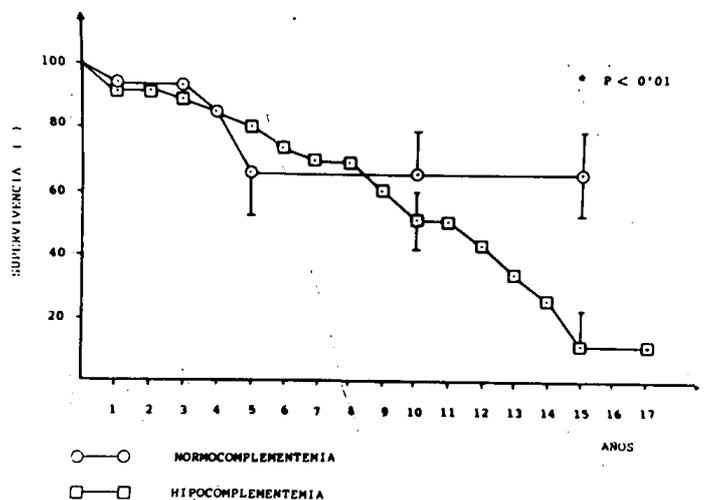


Fig. 11.—Curvas de supervivencia. Influencia de la hipocomplementemia.

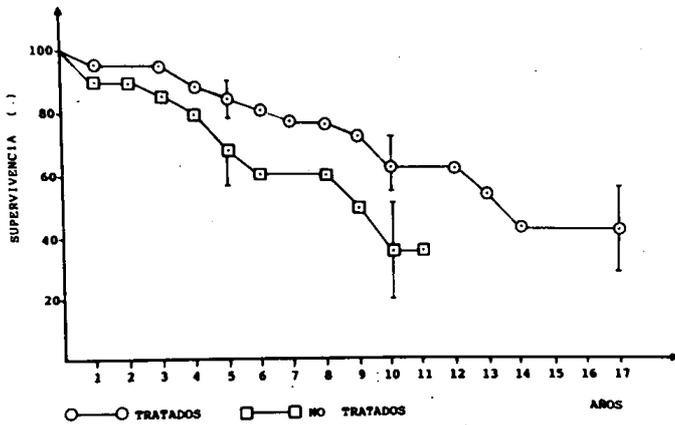


Fig. 12.—Curvas de supervivencia. Tratados y no tratados.

Tuvimos ocasión de recoger entre nuestra población las características clínicas de 18 embarazos en 14 pacientes. En 10 de ellas la enfermedad debutó en el transcurso de la gestación en forma de edemas y proteinuria, de rango nefrótico en los 5 casos estudiados cuantitativamente. Hubo 2 abortos y 16 fetos nacidos vivos, 3 de ellos prematuros sin secuelas. La función renal empeoró en el 11,1 % de las pacientes. El estudio de las mismas ha sido objeto de un trabajo preliminar²¹.

DISCUSION

En el presente trabajo revisamos nuestra experiencia a lo largo de los últimos 14 años en GNMC idiopática. Todos los casos cumplían los criterios histológicos básicos y algunos de ellos fueron rebiopsiados durante el seguimiento en 2 ó 3 ocasiones. El carácter retrospectivo del trabajo no permitió mejorar el estudio histológico en algunos de los casos, lo que nos justifica el recuido número de pacientes con GNMC tipo II. Ello, junto a un comportamiento clínico similar en muchos aspectos, de ambos tipos de GNMC^{4,5}, nos decidió a estudiarlos conjuntamente, sin separaciones que, por otro lado, hubieran tenido difícil tratamiento estadístico. Nos pareció, en cambio, importante el estudio por separado de los aspectos clínicos y evolutivos de niños y adultos, hecho no detallado todavía en nuestro medio.

En nuestra casuística hay leve predominio de hembras sobre varones (1,6/1) claramente diferente a las series más importantes de GNMC, en las que existió equilibrio o ligero predominio de varones^{4,7,12}. Nuestra serie confirma el predominio ya conocido de la población joven entre los afectados de GNMC.

La forma de presentación fue diversa, destacando la presencia de SN y proteinuria persistente. La HTA predominó como fenómeno inicial en los adultos, claramente diferenciada de los niños. El inicio como síndrome nefrítico agudo se constató en 7 pacientes, ofreciendo en algunos de ellos serias dificultades diagnósticas con la glomerulonefritis aguda. Todo ello concuerda a grandes rasgos con los datos de las series más recientes^{4,7,8}. El

análisis global de nuestros casos no mostró diferencias estadísticas en ambos grupos de población fuera de la HTA.

Un dato escasamente referido en la literatura que llama la atención en nuestra revisión es la aparición de la GNMC a lo largo de un embarazo en 10 pacientes.

El estudio detallado de la evolución clínica muestra algunos aspectos de interés. La anemia normocítica normocroma, desproporcionada al grado de funcionalismo renal existente, ya descrita clásicamente^{1,11}, se observó en el 38 % de nuestros pacientes. Al igual que en otras series^{8,13} el síndrome nefrótico se presentó con gran frecuencia, bien al inicio o posteriormente (84,3 % de los pacientes) y la aparición de HTA o hipocomplementemia desde el inicio o durante la evolución fue un hallazgo frecuente. La comparación de estos datos clínicos entre niños y adultos no apreció diferencias significativas.

El estudio de la situación de los pacientes al final del período de seguimiento es un dato orientativo utilizado por otros autores^{4,12} para valorar la evolución de la nefropatía. En nuestro caso no hemos observado diferencias entre niños y adultos respecto a un peor comportamiento o evolución hacia la insuficiencia renal.

La valoración de las curvas de supervivencia actuarial nos ha sido particularmente útil para observar la evolución de la nefropatía según su historia natural (supervivencia de los no tratados a los 5 y 10 años de 68 % y 35 %), así como atendiendo a las variables más importantes de seguimiento clínico. Considerados globalmente no hay diferencias entre niños y adultos y la supervivencia «renal» a los 10 años del 54,8 % es similar a la de CAMERON⁴ y la de HABIB¹³ y claramente superior a las series de DAVIS⁵ y KINCAID-SMITH¹⁴. Corroboramos la presencia de SN como factor negativo en el pronóstico evolutivo, hecho previamente comprobado en la literatura^{4,8,12,13,15}. La presencia de HTA e hipocomplementemia en algún momento de la evolución parece evidenciar un empeoramiento de las curvas de supervivencia por encima de los 7 y 10 años, por lo que se muestran como factores pronósticos de relativo interés.

La existencia de un grupo tratado y de otro no tratado, bastante homogéneos en sus características clínicas, nos ha inducido a establecer comparaciones «orientativas» entre ambos referentes a la sintomatología, donde aparecían como más sintomáticos, a lo largo de la evolución los no tratados (tabla III), cuando en el momento de la biopsia renal presentaban una incidencia de SN mucho menos, y a la situación al final del seguimiento, donde no se apreciaron diferencias significativas. Se infiere de ello que el tratamiento ha sido posiblemente el responsable de la inversión observada en el predominio de SN en ambos grupos antes y después del mismo. De las curvas de supervivencia parece desprenderse una tendencia a la mejor evolución de los tratados, en relación posiblemente con la menor frecuencia de SN. El perfil de las mismas sugiere que un aumento de la casuística podría evidenciar de forma significativa la peor evolución de

los pacientes no tratados (Fig. 12). Los resultados del estudio, dada la falta de uniformidad en los fármacos administrados y la duración del tratamiento, son de carácter orientativo y no como conclusión confirmada respecto a la utilidad del tratamiento en esta enfermedad. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes que han presentado remisión completa con seguimiento de hasta 6 años recibieron todos ellos tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores.

El embarazo supuso un bajo riesgo de incidencia en el empeoramiento de la función renal, un índice de prematuridad discretamente superior al de la gestación normal y una posibilidad de evidenciar la nefropatía latente en unos casos y la HTA en otros. Globalmente y partiendo de creatininas inferiores a 1,5 mg. % en la mayoría de nuestros casos, consideramos la gestación como un evento de bajo riesgo para la nefropatía de base en contra de opiniones más desfavorables vertidas en la literatura²².

En resumen, este estudio nos ha permitido comprobar que el comportamiento de la GNMC idiopática en nuestro medio es similar en muchos aspectos al descrito en la literatura, con pocas diferencias entre la población adulta e infantil y confirmar la tendencia evolutiva hacia la insuficiencia renal con el SN como importante factor de riesgo.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la señorita Esperanza Gorchs su colaboración en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. WEST, C. D.; McADAMS, A. J.; MCCONVILLE, J. M.; DAVIS, N. C., y HOLLAND, N. H.: «Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics». *J. Ped.*, 67: 1089-1109, 1965.
2. GOTODD, S. P.; FELLERS, F. X.; AWTER, G. F.; JANEWAY, C. A., y ROSEN, F. S.: «The beta 1 C globulin in childhood nephrotic syndrome. Laboratory diagnosis of progressive glomerulonephritis». *N. Engl. J. Med.*, 273: 524-529, 1965.
3. BURKHOLDER, P. M.; HYMAN, L. R., y DRUGER, R. P.: «Characterization of mixed membranous and proliferative glomerulonephri-

tis, Recognition of three varieties». En: P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew y E. L. Becker (Eds.). *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*. New York, Wiley, 1973, p. 557.

4. CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; HEATON, J.; WILLIAMS, D. G.; OGG, C. H. S.; CHANTLER, C.; HAYCOK, G. B., y HICKS, J.: «Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long term prognosis». *Am. J. Med.*, 74: 175-192, 1983.
5. DAVIS, A. E.; SCHNEEBERGER, E. E.; GRUPE W. E., y McCLUSKEY, R. T.: «Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN type I) and dense deposit disease (DDD) in children». *Clin. Nephrol.*, 9: 184-193, 1978.
6. BERGER, J., y GALLE, P.: «Dépôts denses au sein des membranes basales du rein: Étude in microscopies optique et électronique». *Presse Med.*, 71: 2351-2354, 1963.
7. HEPSTINTAL, R. H.: «Pathology of the kidney». Little, Brown and Company, pp. 479-518. Boston, Toronto, 1983.
8. GONZALO, A.; MIRETE, D.; GALLEGO, N.; MATESANZ, R.; QUESADA, C.; MAMPASO, F., y ORTUÑO, J.: «Aspectos pronósticos en la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)». *Nefrología*, III: 173-177, 1983.
9. HABIB, R.; GUBLER, M. C.; LOIRAT, C.; MAIZ, H. B., y LEVY, M.: «Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis». *Kdn. Int.*, 7: 204-215, 1975.
10. MAGIL, A. B.; PRICE, J. D. E.; BOWER, G.; RANCE, C. P.; HUBER, J., y CHASE, W. H.: «Membranoproliferative glomerulonephritis type I: Comparison of natural history in children and adults». *Clin. Nephrol.*, 11: 239-244, 1979.
11. CAMERON, J. S.; GLASGOW, E. F.; OGG, C. S., y WHITE, R. H. R.: «Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia». *Brit. Med. J.*, 4: 7-14, 1970.
12. BARBIANO DI BELGIOJOSO, G.; TARANTINO, A.; COLASANTI, G.; BAZZI, C.; GUERRA, L., y DURANTE, A.: «The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) Report of 112 cases». *Nephron.*, 19: 250-258, 1977.
13. HABIB, R.; KLEINKNECHT, C.; GUBLER, M. C., y LEVY, M.: «Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children, report of 105 cases». *Clin. Nephrol.*, 1: 194-214, 1973.
14. KINCAID-SMITH, P.: «The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment, pp. 591-609. (Wiley, N. York), 1973.
15. KIM, Y., y MICHAEL, A. F.: «Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis». *Ann. Rev. Med.*, 31: 273-288, 1980.
16. DONADIO, J. V.; SLACK, T. K.; HOLLEY, K. E., y ILLSTRUP, D. M.: «Idiopathic membranoproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis. A clinico-pathologic study». *Mayo Clin. Proc.*, 54: 141-150, 1979.
17. SARMIENTO, S., y CARRERA, M.: «Glomerulosclerosis global y segmentaria: Revisión y comentarios a propósito de los hallazgos ultraestructurales en 2 casos». *Patología*, V (15): 95-102, 1979.
18. SIEGEL, S.: «Non-parametric statistics for the behavioral sciences». McGraw Hill Book, N. Y. (U.S.A.), 1956.
19. KILPATRICK, S. J.: «Statistical principles in health care information». University Park Press, Baltimore (U.S.A.), 1977.
20. BODNAR, E.; HABERMANN, S., y WAIN, W. H.: «Comparative method for actuarial analysis of cardiac valve replacements». *Brit. Heart J.*, 42: 541-552, 1979.
21. RODRIGUEZ, A.; VALLES, M.; ESPINEL, E.; CODINA, S.; FERRER, F., y PIERA, L.: «Glomerulonefritis membrano proliferativa y embarazo». *Medicina Clínica*, 82: 575-577, 1984.
22. FAIRLEY, K. F.; WHITWORTH, J. A., y KINCAID-SMITH, P.: «Glomerulonephritis and pregnancy». En: Kincaid-Smith, P.; Mathew, T. H.; Becker, E. L. (Eds.). *Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973, 997-1011.