

Descenso progresivo en la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa en España. Un estudio de 8.545 biopsias renales

Grupo de estudio de la Sociedad Española de Nefrología.

RESUMEN

La incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa (GN MP) en la población española se ha analizado en un estudio retrospectivo y multicéntrico que incluye 33 hospitales, un período de diecisiete años (1970 a 1986) y 8.545 GN primarias (1.405 GN MP). Las biopsias han sido estudiadas con microscopía óptica e inmunofluorescencia.

La incidencia anual media se ha comparado analizando su distribución en tres períodos: Período I (1970-76), Período II (1977-81) y Período III (1982-86). La frecuencia de GN MP (26,4 %, 14,7 % y 11,9 % en los períodos I, II y III, respectivamente) desciende significativamente en cada período respecto al anterior. El descenso se observa sólo en pacientes con GN MP Tipo I, ya que la frecuencia del Tipo II no varía significativamente en ninguno de los períodos (datos de 23 hospitales). La reducción en la incidencia anual de nuevos pacientes con GN MP Tipo I es progresiva, con una inflexión clara desde 1977. La causa del descenso de la GN MP Tipo I es desconocida.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranoproliferativa. Biopsia renal. Glomerulonefritis primarias.**

Autores:

Adeva, M.; Aguado, S.; Alarcón, A.; Algaba, F.; Aljama, P.; Alvarez Grande, J.; Andrés, A.; Arias, M.; Arrieta, J.; Asensio, C.; Aubia, J.; Ballarín, J.; Barceló, P.; Barrientos, A.; Bestard, J.; Blanco, J.; Botella, J.; Carrera, M.; Conde, J. L.; Cosmes, P. G.; Cruz Rodríguez, J. M.; Cuesta, V.; Cuxart, M.; Darnell, A.; Díaz Tejeiro, R.; Egado, J.; Elósegui, A.; Escobedo, J. M.; Fernández, A.; Fernández Hernández, J.; Fernández Vega, F.; Franco, A.; Frutos, M. A. de; García Signes, S.; García de Vinuesa, M. S.; Giménez Edo, M.; Gómez Carrasco, J. M.; Gómez Tejada, E.; González, T.; Gonzalo, A.; Gutiérrez Millet, V.; Hernández, M. J.; Hernández Marrea, D.; Hernando, L.; Herrera, J.; Lampreabe, I.; López Gómez, J. M.; López de Novales, E.; López Rubio; Maceira, B.; Maduel, F.; Mampaso, F.; Martín Reyes, G.; Martínez Ara, J.; Matesanz, R.; Mendiluce, A.; Moll, R.; Montenegro, J.; Montoliu, J.; Morey, A.; Muñoz, R.; Navas, A.; Olivares, J.; Olmos, M.; Ortuño, J.; Peral, V.; Pérez García, A.; Pérez García, R.; Picazo, M. L.; Plaza, C.; Poveda, R.; Praga, M.; Revert, L.; Rivera, F.; Salvador, J. J.; Sánchez Sicilia, L.; Sánchez Tomero, J. A.; Sanz Guajardo, D.; Sierra, T.; Sorbet, M. J.; Suría, S.; Taberner, J. M.; Unzué, J. J.; Valdés, F.; Vallés, M.; Vázquez Martul, E.; Vega, N.; Vidaur, F., y Yap, L.

Hospitales participantes: Servicios o Secciones de Nefrología:

- Alicante: Hospital del INSALUD.
- Barcelona: Hospital Clínico y Provincial.
Hospital de Bellvitge.
Hospital General Vall d'Hebron.
Hospital de Nuestra Sra. de La Esperanza.
Fundación Puigvert.
- Bilbao: Hospital de Cruces.
- Córdoba: Hospital Regional «Reina Sofía».
- La Coruña: Residencia Sanitaria «Juan Canalejo».
- Granada: Ciudad Sanitaria «Virgen de las Nieves».
- Madrid: Clínica Puerta de Hierro.
Fundación Jiménez Díaz.

- Hospital Gregorio Marañón.
- Hospital La Paz.
- Hospital 1.º de Octubre.
- Hospital Ramón y Cajal.
- Hospital Universitario San Carlos.
- Málaga: Hospital Regional Carlos Haya.
- Oviedo: Hospital General de Asturias.
Hospital Nuestra Sra. de Covadonga.
- P. Mallorca: Hospital General Virgen de Lluch.
- Las Palmas: Hospital Nuestra Sra. del Pino.
- Pamplona: Clínica Universitaria.
Hospital Provincial.
Hospital Virgen del Camino.
- Salamanca: Hospital Clínico Universitario.
Hospital Virgen de la Vega.
- San Sebastián: Hospital Nuestra Sra. de Aránzazu.
- Santa Cruz de Tenerife: Hospital General y Clínico.
- Santander: Hospital Marqués de Valdecilla.
- Toledo: Hospital Virgen de la Salud.
- Valencia: Hospital General.
Hospital La Fe.

Correspondencia: Secretaría de Redacción de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Servicio de Nefrología.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

PROGRESSIVELY DECREASING INCIDENCE OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN SPANISH ADULT POPULATION. A STUDY OF 8.545 RENAL BIOPSIES

SUMMARY

The anual incidence of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) in adults was analyzed in a retrospective multicentric study which included 33 hospitals, a 17 years period (1970-1986) and 8.545 patients with primary glomerulonephritis (1405 MPGN). The diagnosis was made on the basis of renal biopsy (light and immunofluorescence microscopy).

The distribution of MPGN was compared between three periods: Period I (1970-76, 2.087 patients, 550 MPGN), Period II (1977-81, 3.159 patients, 464 MPGN) and Period III (1982-86, 3.299 patients, 391 MPGN). The incidence of MPGN (26,4 %-14,7 %-11,9 % for the three periods respectively) was significantly lower for each of the periods when compared with the preceeding period ($p < .05$). This reduced incidence was observed only in patients with type I MPGN, whereas the incidence of type II MPGN and its contribution to the total number of patients with primary glomerulonephritis (1,8 %-1,9 % and 2 % for the three periods respectively) did not significantly vary (data from 23 hospitals).

When different geographic areas were considered, there were significant decreases in the Center (3.512 biopsies, 28,1 %-16,6 %-10,5 %), East (2.636 biopsies, 24,8 %-12,5 %-10,6 %) and South (770 biopsies, 28,3 %-16,8 %-11,9 %), while in the North of Spain (1.627 biopsies, 17,2 %-13,9 %-15,1 %) there was no significant change during the three periods.

The reasons for the decrease of type I MPGN are not known. These probably results as much from modifications in immune responsiveness as from variations in the incidence of bacterial and viral infections.

Key words: **Membranoproliferative glomerulonephritis. Renal biopsy. Primary glomerulonephritis.**

Introducción

En la última década se ha descrito un inesperado y significativo descenso de la incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa (GN MP) en Francia (1, 2, 3), Italia (4) y España (5, 6, 7) sin observar modificaciones en pacientes remitidos desde el Maghreb o las Antillas (2). Como aparentemente el descenso se inicia alrededor de 1976 (2) y parece progresivo en los últimos años, se ha considerado de interés revisar la incidencia de GN membranoproliferativa en una serie amplia que abarca la práctica totalidad del Estado Español y a lo largo de un período dilatado de tiempo.

Métodos

El análisis, retrospectivo y multicéntrico, comprende el período enero 1970 a diciembre 1986. El estudio incluye todos los casos clasificados como glomerulonefritis primarias con control histológico en pacientes con edad superior a quince años. Se han excluido las glomerulonefritis secundarias a enferme-

dad sistémica y las biopsias se han estudiado con microscopía óptica e inmunofluorescencia. La glomerulonefritis membranoproliferativa se ha clasificado en Tipo I (depósitos subendoteliales) y Tipo II (depósitos densos) según los criterios de Habib (8). Los casos de Tipo III (9) están incluidos en el Tipo I. La comparación en la incidencia anual de glomerulonefritis membranoproliferativa entre los diferentes períodos se ha realizado con el test de X^2 .

Los datos se han obtenido mediante un protocolo en el que 33 hospitales han facilitado el número total de biopsias anuales clasificadas en: GN Membranoproliferativa (total), Tipo I y II, Nefropatía IgA (Ber-

Tabla I. Incidencia de GN membranoproliferativa en la población española desde 1970 a 1986

	I 1970-76	II 1977-81	III 1982-86	Total
GN MP	550	464	391	1.405
Total GN primarias ..	2.087	3.159	3.299	8.545
GN MP %	26,4 %	14,7 %	11,9 %	

I vs II, $p < 0,001$. II vs III, $p < 0,01$.

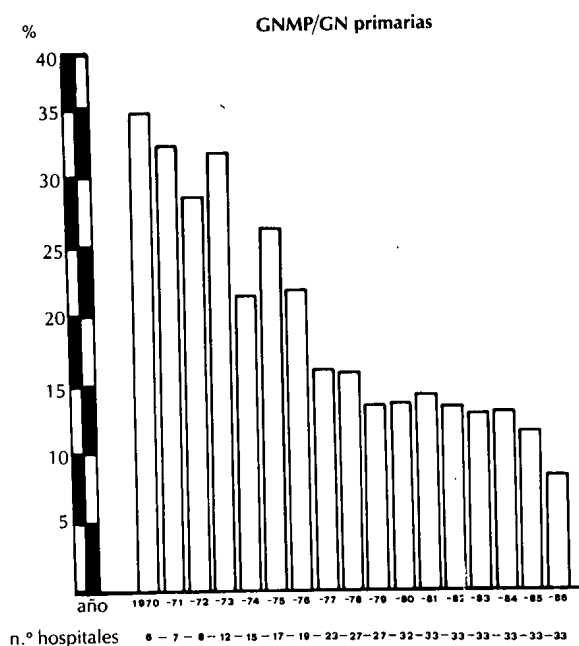


Fig. 1.—Incidencia anual de la GN Membranoproliferativa en la población española desde 1970 a 1986.

ger), Nefropatía Membranosa Idiopática, Síndrome Nefrótico Idiopático (todas las formas histológicas), GN Extracapilar con más del 50 % de semilunas, otras GN no incluidas en apartados anteriores y GN no clasificables (esclerosis avanzada y de difícil diagnóstico). El análisis de la incidencia anual de las nefropatías incluidas en el protocolo es objeto de un estudio ulterior.

Resultados

De 8.545 GN primarias, 1.405 son GN membranoproliferativas. La incidencia anual de ésta — expresada en porcentaje del número total — en un período de diecisiete años, se indica en la figura 1. Se observa que la frecuencia desciende del 34,6 % en 1970 al 8,4 % en 1986 y que el descenso es progresivo con una inflexión clara desde 1977. La figura 2 muestra la curva potencial entre el tiempo en años y la frecuencia anual media.

La incidencia anual media se ha comparado analizando su distribución en tres Períodos (tabla I): Período I (1970-76), Período II (1977-81) y Período III

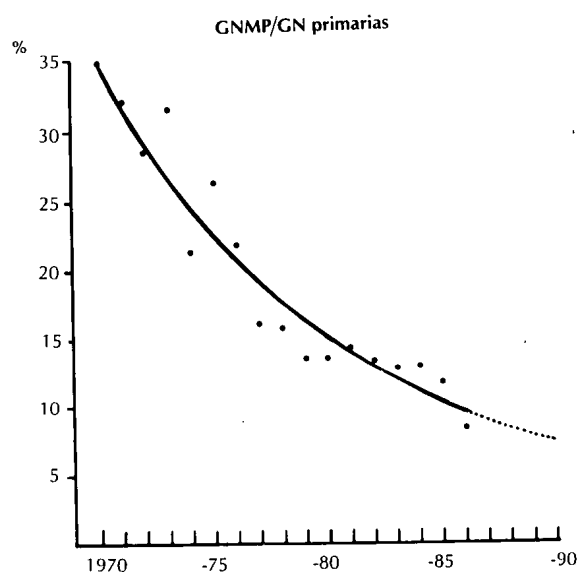


Fig. 2.—La relación entre el tiempo (años) y la frecuencia anual-media de GN MP (expresada en porcentaje del número total de GN) se ajusta a la curva potencial $Y = 9,89 \times 10^{12} \times ^{-6,21}$.

(1982-86). La frecuencia de GN MP (26,4 %, 14,7 % y 11,9 % en los períodos I, II y III, respectivamente) se modifica significativamente en cada período con respecto al anterior. El descenso se observa sólo en pacientes con GN MP Tipo I, ya que la frecuencia del Tipo II no varía significativamente en ninguno de los tres períodos (tabla II, datos de 23 hospitales).

El análisis por áreas geográficas y en los mismos períodos de tiempo se indica en la tabla III. Las áreas definidas son: Centro, comprende ambas Mesetas Castellanas con 10 hospitales y 3.512 biopsias; Este, incluye Cataluña, Valencia y Baleares con 9 hospitales y 2.636 biopsias; Norte comprende Navarra, Euzkadi, Cantabria, Asturias y Galicia con 9 hospitales y 1.627 biopsias y Sur con Andalucía y Canarias, 5 hospitales y 770 biopsias. Con excepción del área Norte en que la incidencia no se modifica, el descenso es significativo en las áreas Centro, Este y Sur. Las áreas Sur y Este se comportan de forma similar, con un descenso significativo en el período II respecto al I y del III respecto al I. En el área Centro el descenso es significativo en cada período con respecto al anterior. En la Figura 3 se expresan los datos de la tabla anterior. Destaca la representación del área Norte que parte

Tabla II. Incidencia de GN MP tipo I y II en la población española desde 1970 a 1986 *

	I 1970-76		II 1977-81		III 1982-86		Total
GN MP	379	(25 %)	337	(13,3 %)	278	(10 %)	994
Tipo I	351	(23 %)	287	(11,0 %)	226	(8 %)	864
Tipo II	28	(1,8 %)	50	(1,9 %)	52	(2 %)	130
Total GN primarias	1.511		2.516		2.547		6.574

* Datos de 23 hospitales. GN MP Tipo I, I vs II, $p < 0,001$; II vs III, $p < 0,01$. GN MP Tipo II NS.

Tabla III. Incidencia de GN MP en áreas geográficas desde 1970 a 1986, analizada en tres períodos

Período	CENTRO			ESTE			NORTE			SUR		
	GN MP	Total GN primarias	GN MP %	GN MP	Total GN primarias	GN MP %	GN MP	Total GN primarias	GN MP %	GN MP	Total GN primarias	GN MP %
1970-76 I	387	1.379	28,1	113	456	24,8	33	192	17,2	17	60	28,3
1977-81 II	196	1.180	16,6	135	1.083	12,5	83	599	13,9	50	297	16,8
1982-86 III	100	953	10,5	116	1.097	10,6	126	836	15,1	49	413	11,9
P		I vs II II vs III	$p < 0,001$ $p < 0,01$		I vs II II vs III I vs III	$p < 0,001$ NS $p < 0,01$		I vs III	NS		I vs II II vs III I vs III	$p < 0,05$ NS $p < 0,01$

de una incidencia inferior y sigue un curso paralelo a la abcisa.

Discusión

El descenso en la incidencia anual de nuevos pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa observado en la población española es significativo y fue descrito inicialmente en el Hospital Necker¹ en 1982 y confirmado posteriormente en otros estudios (2-7). La reducción selectiva de la GN membranoproliferativa Tipo I ha sido también referida en Francia, Italia⁴ y España⁶. El punto de inflexión en esta serie se sitúa en 1977 coincidiendo con los datos previos^{2, 4} que lo refieren a los años 1976-1979. Sin embargo, la incidencia de GN MP en los últimos años muestra variaciones entre los diversos análisis. En este estudio la incidencia media del último período, es decir, 1982-86, es del 11,9 %, esto es, más elevada que en Francia³, que en el período 1981-85, está en un 2 % e Italia⁴ con un 6 % en 1980-83. Es previsible, por tanto, que la incidencia en nuestro país se reduzca aún más en los próximos años.

La causa del descenso en la incidencia de la GN MP Tipo I es por el momento desconocida. Jungers² señala que el descenso es paralelo al de la fiebre reumática (FR) en los países industrializados en las últimas décadas y sugiere que otras enfermedades postestreptocócicas como la glomerulonefritis aguda y cier-

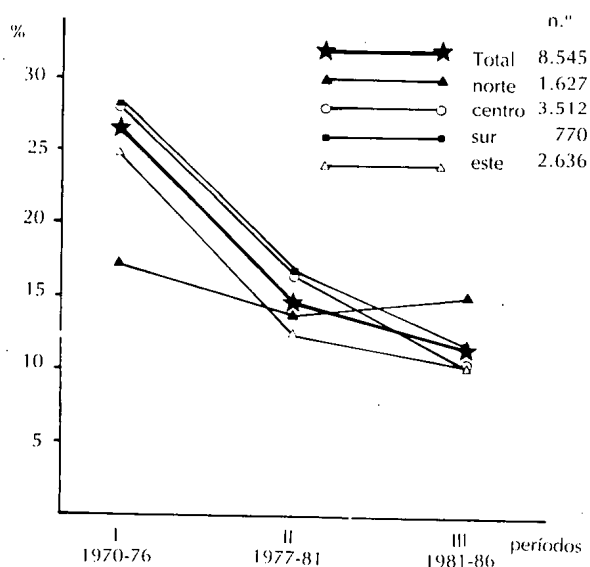


Fig. 3.—Incidencia de GN MP según las áreas geográficas y los períodos I, II y III.

tas GN «crónicas» estarían favorablemente influidas por la profilaxis de la FR.

En España no existen datos fiables sobre la incidencia real de la FR, aunque la opinión de los expertos, que recientemente han revisado el tema ^{10, 11}, es que es una enfermedad rara en el momento actual. Resulta llamativo que en nuestro país se declaran 8.260 casos de FR en 1984 y 8.034 en 1985 con unas tasas de incidencia del 20/100.000 habitantes, que, curiosamente, son similares a las tasas de incidencia de brucelosis declaradas durante los mismos años (22 y 20/100.000 habitantes respectivamente), según datos del Ministerio de Sanidad ¹². Como es sabido, la brucelosis continúa siendo una enfermedad endémica propia de un país subdesarrollado que precisa una rápida solución. Respecto a la incidencia de la FR, la experiencia clínica muestra que existe obviamente un sobrediagnóstico de esta enfermedad, probablemente debido al fácil acceso que se tiene a la determinación del título de antiestreptolisina O y a su incorrecta interpretación en la asistencia primaria ¹⁰. Aunque la profilaxis de la FR, basada en el diagnóstico y tratamiento adecuado de la faringoamigdalitis estreptocócica, ha sido crucial, conviene resaltar que el descenso de la FR se inició mucho antes del empleo de los antibióticos y que un tercio de los pacientes carecen de antecedentes de algún proceso faringo-amigdalár. Además, no parece que haya disminuido de forma significativa el número de infecciones estreptocócicas orofaríngeas ni tampoco el número de portadores sanos que representan entre el 15-20 % de los niños en edad escolar y que constituyen un reservorio perfecto. Algunos investigadores creen que, en la actualidad, ha disminuido la virulencia del estreptococo beta-hemolítico grupo A y que se aísla un menor número de serotipos M «reumatógenos». En su lugar se aíslan otros serotipos M y un mayor número de cepas no tipables que, por carecer de proteína M, poseen un menor poder patógeno ¹³. Así, el descenso en la incidencia de la FR se ha visto seguido de una disminución de la gravedad de sus síntomas. Hoy se ven menos carditis que, también, son menos graves y son infrecuentes el eritema marginado, los nódulos y el corea ¹⁴.

En el asunto que nos ocupa, es preciso señalar que, la GN membranoproliferativa no es una forma evolutiva de la GN aguda y tampoco la expresión renal de la enfermedad post estreptocócica como ocurre en la GN aguda típica. En este contexto resulta de interés la observación de Simón ³, que refiere un descenso simultáneo de la GN membranoproliferativa y de la GN aguda post estreptocócica con una incidencia estable de la GN aguda no post estreptocócica.

Hasta aquí se han comentado los factores exógenos (o ambientales) que algunos autores han considerado relacionados —por el momento de forma im-

precisa— con el descenso de la GN MP. Hay que mencionar también otros aspectos que regulan la respuesta inmune, ya que, múltiples genes —ligados y no ligados al HLA— determinan la susceptibilidad individual a la enfermedad. El estudio de los marcadores genéticos ha mostrado recientemente ¹⁵ un aumento de la frecuencia del haplotipo extendido (combinaciones de alelos) HLA-B8, DR3, SCO1, GLO2 en la GN membranoproliferativa Tipos I y III. Se ha sugerido que ciertos haplotipos se asocian con alteraciones en la respuesta inmune y/o con la función del complemento, y que los genes de la respuesta inmune pueden ser transmitidos en el haplotipo extendido. En este caso, la región en la que residiría la susceptibilidad a la enfermedad se encuentra entre el complejo mayor de histocompatibilidad y el locus de la glioxalasa, es decir, en una parte del cromosoma seis aún no completamente identificada.

Finalmente recordar que la GN membranoproliferativa Tipo I es una entidad clínico patológica de etiología incierta, que no tiene prevención, curación ni tratamiento conocidos. El fenómeno recientemente observado constituye por el momento un dato más a añadir a las cuestiones previas sin resolver.

Bibliografía

1. Jungers P, Droz D, Noel LH, Fetizon D, Manganella J y Grunfeld JP: Is membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) disappearing in France? (Abstract). *Kidney Int* 21:899, 1982.
2. Jungers P, Forget D, Droz D, Noel LH y Grunfeld JP: Reduction in the incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in France. *Proc EDTA* 22:730-735, 1985.
3. Simon P, Ramée MP, Ang KS y Cam G: Variations of primary glomerulonephritis incidence in a rural area of 400.000 inhabitants in the last decade. *Nephron* 45:171, 1987.
4. Barbiano di Belgiojoso G, Baroni M, Pagliari B, Lavagni MG, Porri MT, Banfi G, Colasanti G y Confalonieri R: Is Membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicentre study of 1.548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 40:380-381, 1985.
5. Gutierrez Millet V, Praga Terente M, Morales Cerdán JM y Andrés A: Descenso en la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática en el sur de Madrid. *Nefrología* 6:110, 1986.
6. Gonzalo A, Matesanz R, Teruel JL y Ortuño J: Incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in a Spanish population. *Clin Nephrol* 26:161, 1986.
7. López Gómez JM, Pérez-García R y Franco A: Epidemiología de las glomerulonefritis idiopáticas. *Nefrología* 7:100, 1987.
8. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC y Levy M: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1:194-214, 1973.
9. Burkholder PM, Hyman RL y Krueger RP: Characterization of mixed membranous and proliferative glomerulonephritis: recognition of three varieties. En *Glomerulonephritis* Ed. por Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL. N. York 1973, pp 557-589.
10. Batlle Gualda E: ¿Dónde está la fiebre reumática? *Med Clin* 88:61-64, 1987.
11. Bisno AL: The rise and fall of rheumatic fever. *JAMA* 254:538-541, 1985.

12. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1722:1-2, 1986.
13. Bisno AL: The concept of rheumatogenic and nonrheumatogenic group A streptococci. En Read SE, Zabriskie ed. *Streptococcal diseases and immune response; streptococcal disease and the world status*. N. York, Academic Press Inc, 1980; 789-803.
14. Markowitz M: The changing picture of rheumatic fever. *Arthritis Rheum* (supl) 29:369-374, 1977.
15. Welch TR, Beischel L, Balakrishaan K, Quinlan M, West CD: Major-histocompatibility-complex extended haplotypes in membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 314:1476-1481, 1986.