

Evolución de la frecuencia de las glomerulonefritis primarias y secundarias en España en los años 1987 y 1988

Registro Español de Glomerulonefritis (REGN)

RESUMEN

El REGN ha realizado un estudio epidemiológico sobre las GN en España mediante un protocolo en el que se solicitaba el número de casos, infantiles o en el adulto, diagnosticados de GN mediante biopsia renal durante 1987 y 1988. Se especificaban ocho tipos de GN primarias y cuatro de GN secundarias, así como los totales.

Setenta y cuatro hospitales han cumplimentado 77 protocolos, ocho infantiles y 69 de adultos, lo que representa un índice de respuesta del 77 %, estimándose en un 76,7 % la población española cubierta.

El número de pacientes-biopsias renales registrado en 1987 fue 1.036 y en 1988 de 1.087. El 73,2 % eran GNP en 1987 y el 74,8 % en 1988. Se ha objetivado disparidad de criterio en la asignación a P o S en alguna forma de GN.

En adultos, las GN membranoproliferativas (MP) han seguido disminuyendo según el patrón definido en el estudio cooperativo de GN (ECGN): 8,9-1987 y 8,3 %-1988. En el norte de España, por el contrario, se mantiene la frecuencia, 13,2 %, como ya se estableció en el ECGN. El porcentaje GNMP tipo II/GNP no ha variado en este período. La GN IgA se mantiene estable en alrededor del 23 %. En la nefropatía membranosa idiopática (NMI) se objetiva un discreto aumento significativo respecto al ECGN, 13,9 % vs 10,2 %, incluso corregido para la disminución de las GNMP, $p < 0,01$. El síndrome nefrótico idiopático (SNI) representa el 23,2 % de las GNP, con un 11 % de lesiones glomerulares mínimas (LGM) y un 12,2 % de hialinosis segmentarias y focales (HSF). La GN extracapilar sigue siendo más frecuente en el norte, 11,5 % vs 5,8 %, $p < 0,01$.

Se estima una incidencia global de 43 GN nuevas/millón adultos/año, de las que 31,8 corresponden a GNP, destacando entre ellas la de la GN IgA, con 7,3; la NMI, con 4,4, y la HSF, con 3,9 n/m adultos/año.

Palabras clave: **Epidemiología. Glomerulonefritis. Glomerulonefritis primarias.**

EVOLUTION OF INCIDENCE OF GLOMERULONEPHRITIS IN SPAIN DURING 1987 AND 1988

SUMMARY

The Spanish Glomerulonephritis (GN) Registry (SGNR) has done an epidemiological study about the overall incidence of GN in Spain during 1987 and 1988.

Patients were classified according to their kidney histological features into 8 categories of Primary GN (PGN) and 4 of Secondary GN (SGN). Patients were

Correspondencia: Dr. R. Pérez García.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

considered as «adults» when they were 15 years old and over, and «children» if they were younger. Excluded from the study were patients with a functioning kidney allograft.

The incidence of Hospital request response was 77 %. Biopsies were obtained in 74 hospitals with an adherent estimated population of about 22 million inhabitants.

The number of biopsies-patients registered during 1987 was 1036 and 1087 during 1988. PGN were 73.2 % in 1987 and 74.8 % in 1988. During the study it became apparent that there were some regional differences in classifying into Primary or Secondary GN.

Adult results: Annual ratio of Membranoproliferative GN/MPGN kept decreasing according to the expected behaviour proposed by the GN Cooperative Study in previous reports: 8.9 %-1987 and 8.3 %-1988. In the North of Spain MPGN frequency remained stable, about 13 %. The percentage MPGN type II/PGN has not changed during these years. IgA Nephropathy incidence remained without significant variation, about 23 %, being the most frequent GN in Spain. A significant increase in Membranous Nephropathy incidence has been observed, 13.9 % with respect to previous periods, 10.2 %, $p < 0.01$. The frequency of Idiopathic Nephrotic Syndrome remained unchanged 23 %, with 11 % of Minimal Change Nephropathy and 12 % of Focal Glomerulosclerosis and Hyalinosis. Extracapillary GN is more frequent in the North than in the rest of Spain.

An overall annual incidence of 43 new GN per million of adult inhabitants was found, whom 32 belonged to PGN.

Key words: **Epidemiology. Glomerulonephritis. Primary Glomerulonephritis.**

Introducción

El estudio epidemiológico de las nefropatías glomerulares o glomerulonefritis (GN) puede aportar datos sobre su etiología, con vistas a su prevención, como ha sucedido con otras enfermedades¹. Tres tipos de estudios epidemiológicos se realizan sobre las GN: 1. El primero corresponde a trabajos epidemiológicos locales y puntuales, realizados en un hospital o en varios cercanos, de los que depende un área sanitaria²⁻⁹. 2. El segundo tipo se refiere a los estudios cooperativos entre diversos hospitales, generalmente buscando sumar sus casos para obtener resultados significativos sobre un tema definido. Muchos de estos estudios comparan o ensayan tratamientos¹⁰⁻¹², aunque otros únicamente tienen objetivos epidemiológicos¹³⁻²¹. 3. El tercer grupo lo forman los registros de nefropatías glomerulares; estos tienen puntos en común con los cooperativos epidemiológicos, aportando continuidad en el tiempo y un método prospectivo²²⁻²⁴.

En España se realizó un estudio cooperativo sobre GN (ECGN) en 1987, cuyos resultados han tenido gran repercusión¹³⁻¹⁶. A través del ECGN se tuvo en España las primeras estimaciones fiables de la frecuencia de las GN. Sucintamente sus resultados fueron: marcada disminución de las GN membranoproliferativas (MP) tipo I en toda España salvo en el norte, tanto en adultos como en niños; incremento signifi-

ficativo de la frecuencia relativa de las nefropatías mesangial IgA (NIgA), nefropatía membranosa idiopática (NMI) y GN extracapilar (EXC) entre los tres períodos estudiados: I = 1970-76, II = 1977-81, III = 1982-86; mayor frecuencia del SNI en el área mediterránea y de las GN EXC en el norte. Estos resultados quedaron, en parte, pendientes de confirmación, porque los datos del primer período eran poco uniformes, pues sólo recogía los resultados de un número pequeño y variable de hospitales, entre seis y 19, siendo válido el mismo comentario, aunque en menor grado, para el segundo período, con resultados de entre 23 y 33 hospitales.

Con estos antecedentes se pensó en dar continuidad al ECGN mediante un registro español de GN (REGN), cuyos primeros resultados, para 1987 y 1988, se describen a continuación. El objetivo inicial del REGN es censar y estudiar epidemiológicamente los pacientes con GN, con diagnóstico histológico, en España.

En esta publicación se recogen únicamente los resultados de las GN primarias en adultos.

Metodos

En 1989 se ha constituido un registro español de glomerulonefritis (REGN) bajo los auspicios de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), partiendo del

antecedente del estudio cooperativo de glomerulonefritis de la SEN (ECGN), cuyos resultados fueron publicados¹³⁻¹⁶. El ECGN abarcó desde 1970 a 1986, por lo que el REGN comienza analizando los datos de 1987, según un protocolo compatible con el anterior.

El REGN para los años 1987 y 1988, cuyo estudio es el tema de este trabajo, analiza el número anual de casos de cada tipo de glomerulonefritis (GN), primarias (P) secundarias (S), aportado por 74 hospitales españoles que han participado en el registro.

Se incluyen todos los casos clasificados como GN (nefropatías glomerulares) y en sentido más amplio como vasculoglomerulares, no así los tubulointersticiales, con control histológico renal, en pacientes de cualquier edad, divididos en dos grandes grupos: menores de quince años «infantiles» y en mayores de esta edad «adultos», que se analizan por separado. No se incluyen los casos que aparecen en el riñón trasplantado.

Los datos se han recogido en un protocolo en el que se especificaba si éstos correspondían a casos infantiles o adultos. A continuación se requería el número de casos anuales, 1987 y 1988, diagnosticados de GN primarias según la siguiente clasificación: GN membranoproliferativa (GN MP): total, tipo I (depósitos subendoteliales) y tipo II (depósitos intramembranosos); nefropatía IgA (Berger) (NlgA); nefropatía membranosa idiopática (NMI); síndrome nefrótico

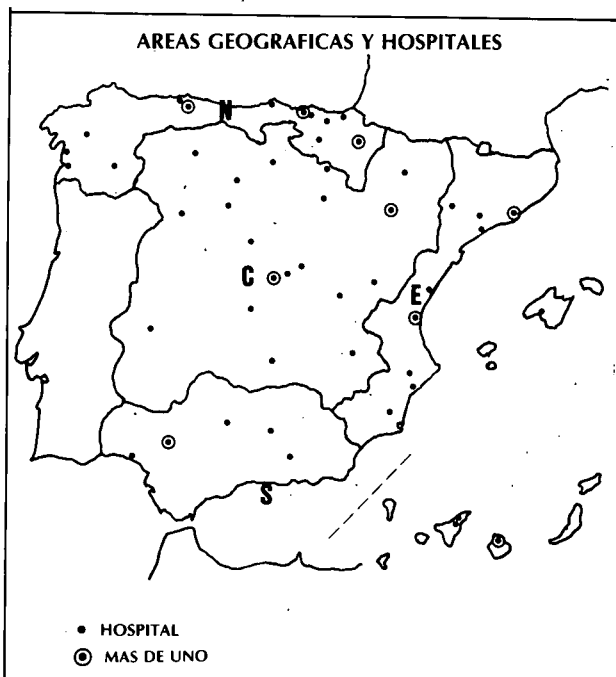


Fig. 1.—Mapa de España dividido en cuatro áreas: norte, este, centro y sur, con la localización de los hospitales que han participado en el registro.

EPOPEN[®]

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE (r-HuEPO)

| | |
|---|------------|
| Composición: EPOPEN 2.000 | |
| Concentración por ampolla..... | 2.000 U/ml |
| Eritropoyetina Humana Recombinante..... | 16,8 µg/ml |
| Seroalbúmina Humana..... | 2,5 mg/ml |
| Sodio, cloruro, citrato, agua para inyección..... | c.s. |

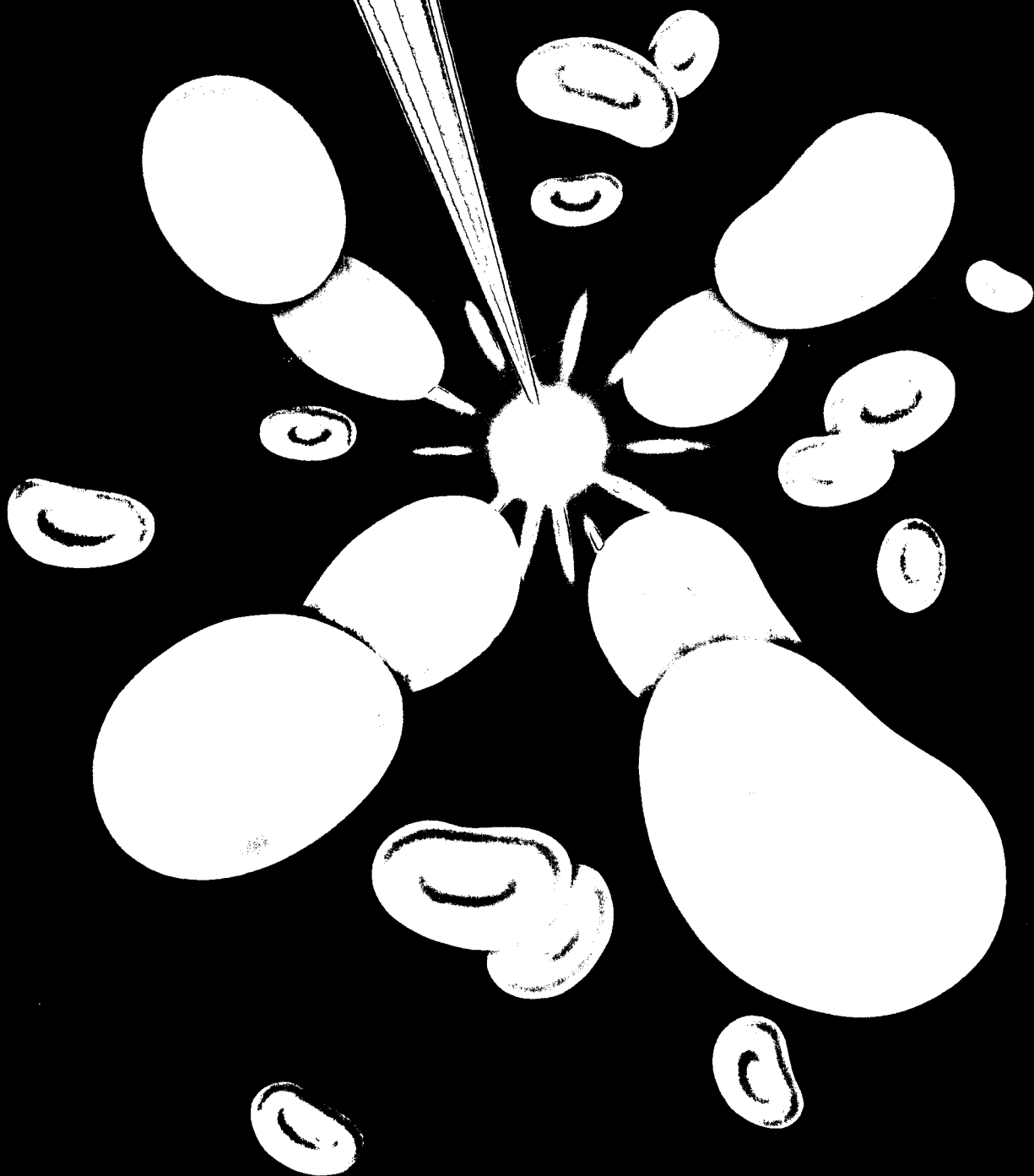
| | |
|---|------------|
| EPOPEN 4.000 | |
| Concentración por ampolla..... | 4.000 U/ml |
| Eritropoyetina Humana Recombinante..... | 33,6 µg/ml |
| Seroalbúmina Humana..... | 2,5 mg/ml |
| Sodio, cloruro, citrato, agua para inyección..... | c.s. |

Descripción: EPOPEN, solución proteica tamponada para uso por vía intravenosa, es una glucoproteína purificada que induce la eritropoyesis. En cuanto a su actividad biológica y reactividad inmunológica, no se puede distinguir de la Eritropoyetina Humana urinaria, y su peso molecular (30.000 daltons) es igual al de la Eritropoyetina Humana urinaria. Ha sido sintetizada por células de mamíferos en las que se ha insertado el código genético de la Eritropoyetina Humana. La parte proteica consta de una cadena simple de polipéptidos de 165 aminoácidos y tiene un peso molecular de 18.244 daltons. La parte de carbohidratos consta de 3 grupos ligados a Asparagina y 1 grupo ligado a oxígeno, y se corresponde con una porción de peso de aproximadamente el 40%. La Eritropoyetina es una hormona glucoproteica endógena que regula la producción de eritrocitos. Su producción se realiza y es regulada por el riñón en respuesta a los cambios de oxigenación tisular. La determinación de Eritropoyetina Humana Recombinante después de su administración intravenosa, indica una vida media de 4 a 7 horas. En más de 150 pacientes tratados, no se han detectado anticuerpos anti-Eritropoyetina Humana Recombinante. **Indicaciones:** EPOPEN, está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodilísis. **Posología:** La dosis inicial recomendada de EPOPEN es de 50 UI/kg de peso por vía intravenosa durante 1 o 2 minutos tres veces por semana. La dosis puede ser incrementada dependiendo de la respuesta inicial y la urgencia en la corrección de la anemia. Se ajustará en aumentos de 25 a 50 UI/kg en un intervalo de 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 200 UI/kg tres veces por semana. Cuando el nivel de Hemoglobina llega a 10-12 g/dl (Hto. 30-35), la dosis semanal de mantenimiento (alrededor de 100 a 300 UI/kg) puede ser administrada en 2 ó 3 inyecciones. El nivel óptimo de Hemoglobina se deja a discreción del especialista; un valor bien aceptado es el de 10-12 g/dl. Los estudios clínicos muestran que pacientes que empiezan el tratamiento con un nivel bajo de Hemoglobina (menor de 6 g/dl), pueden requerir mayores dosis de mantenimiento que otros con hemoglobina de alrededor de 8 g/dl, y que pueden necesitar dosis solamente de alrededor de 100 UI/kg. Las necesidades de hierro sérico pueden ser evaluadas en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, y si es necesario, se administra un aporte suplementario de hierro. En pacientes con intoxicación de aluminio o con infección, puede observarse una respuesta reducida. **Administración:** • Los productos administrados por vía parenteral, deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, con objeto de detectar la posible aparición de partículas o cambios de coloración. • La preparación de EPOPEN para su administración intravenosa, debe hacerse mediante aspiración por jeringa de la solución de la ampolla, y posteriormente se insertará la aguja para inyección intravenosa. • EPOPEN debe administrarse en forma de bolo intravenoso o en 1 ó 2 minutos. En pacientes en diálisis, la inyección debe seguir al procedimiento de diálisis. • En pacientes con antecedentes de aparición de síntomas gripales, y para minimizarlos, puede ser beneficiosa la inyección lenta en unos 5 minutos. • **NO ADMINISTRAR POR INFUSIÓN INTRAVENOSA O EN SOLUCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS.** **Contraindicaciones:** No son conocidas. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: trombosis en el lugar de acceso al sistema vascular; hipertensión; reacciones cutáneas; edemas palpebrales de posible etiología alérgica. Tras la administración se han descrito determinadas encefalopatías o trastornos neurológicos, tales como ocasionales crisis convulsivas. **Instrucciones especiales de uso:** • EPOPEN debe ser usado con precaución en pacientes con hipertensión no controlada, isquemia vascular, antecedentes convulsivos o sospecha de alergia al medicamento. • Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles cambios en la tensión arterial o en los electrolitos séricos, dado que los datos preliminares indican que los cuadros hipertensivos aparecen con más frecuencia en pacientes que experimentan una respuesta rápida. • En todos los pacientes tratados con EPOPEN deben determinarse los valores de Hemoglobina frecuentemente, hasta llegar a un nivel estable de 10 a 12 g/dl, y posteriormente deben ser periódicamente controlados. • La corrección de anemia puede llevar a un incremento del apetito y consecuente aumento en la ingesta de potasio. Si aparece hipercalcemia en pacientes dializados, la dieta debe ajustarse adecuadamente. • En diálisis, puede necesitarse aumento de la dosis de heparina. • En pacientes predializados, pueden aparecer incrementos en urea y creatinina como resultado de la reducción del plasma circulante en diálisis, o por el aumento de ingesta de proteínas. **Gestación:** Su uso durante los periodos de gestación y lactancia debe ser reservado a aquellos casos en los que sea estrictamente necesario. No se ha determinado si EPOPEN puede producir daños al feto, o afectar la capacidad genésica del mismo. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de EPOPEN en niños, ni se han realizado estudios clínicos adecuadamente controlados. **Interacciones:** No se conocen interacciones significativas con medicamentos, pero el efecto de EPOPEN puede ser potenciado por la administración simultánea de agentes hematínicos cuando existen estados carenciales. **Intoxicación y su tratamiento:** • La respuesta a EPOPEN es dosis-dependiente e individual para cada paciente. • La respuesta terapéutica a dosis excesivas puede conducir a cuadros de hipertensión. En estos casos, la sobrecarga de líquidos debe ser excluida y se debe aplicar un tratamiento con medicamentos antihipertensivos, preferentemente, vasodilatadores periféricos antes de la reducción a «peso seco», el cual puede conducir a un incremento de la viscosidad y el hematocrito. La necesidad de realizar una flebotomía puede ser considerada. • Cuando el tratamiento con EPOPEN se interrumpe, la concentración de Hemoglobina decrece en aproximadamente 0,5 g/dl semanalmente. **Incompatibilidades:** No administrar en infusión intravenosa o en solución con otros fármacos. **Presentación:** EPOPEN 2.000: Caja de 6 ampollas de 2.000 U/ml, para inyección intravenosa. P.V.P. IVA = 30,57€, — Ptas. EPOPEN 4.000: Caja de 6 ampollas de 4.000 U/ml, para inyección intravenosa. P.V.P. IVA = 61,12€, — Ptas. **Condiciones de conservación:** Almacenar a temperaturas comprendidas entre 2 y 8 °C. No congelar ni agitar. Proteger de la luz.

EROPEN[®]

Proteína Humana Recombinante (r-HuEPO)

TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS DE PACIENTES EN HEMODIALISIS



idiopático (SNI): total, lesiones glomerulares mínimas (LGM), hialinosis segmentaria y focal (HSF); GN proliferativa endocapilar (GN PE); GN extracapilar (EXC), > 50 % de semilunas; otras GN no incluidas en apartados anteriores (OGN) y GN no clasificables (NCF): esclerosis avanzada y de difícil diagnóstico. Finalmente se pedía el número total de GN secundarias, así como el de cuatro de sus formas: lupus eritematoso sistémico (LES); otras colagenosis (COL); vasculitis, incluida la púrpura de Schonlein Henoch (VAS) y las asociadas a «tumores o cáncer» (TUM).

Sesenta y nueve unidades nefrológicas (UN) han aportado 71 protocolos de datos para 1987, pues dos de ellas tenían datos infantiles y de adultos. En 1988, 74 centros han enviado 77 protocolos de datos, tres con casos infantiles y de adultos. Han respondido 74 centros de los 96 que conocemos que realicen biopsias renales, lo que da un porcentaje de respuesta del 77 %. Todos estos datos se recogen en la tabla I.

Tabla I. Número de centros que contestan al REGN

| | 1987 | 1988 |
|------------------------------|---------|--------|
| Infantiles: < 15 años | 7 | 8 |
| Adultos: % respuesta | 64,77 % | 69 |
| Total centros | 69 (2) | 74 (3) |
| Número de pacientes-biopsias | 1.036 | 1.087 |

(n) = Centros con casos infantiles y de adultos.

Se ha dividido el mapa de España en cuatro áreas geográficas o regiones, al igual que se hizo en el ECGN (fig. 1). En la región centro (C), que corresponde a todas las comunidades interiores de la península, incluido Aragón y Rioja, pero no Navarra, participan 30 UN. En la región este (E), que comprende el área mediterránea hasta Murcia, contestan

15 UN. La región norte (N), cornisa cantábrica, Navarra y Galicia, con 17 centros. La región sur (S), con Andalucía y Canarias, suma 12 centros.

Se ha comparado la frecuencia de los diferentes tipos de GN en los años 1987 y 1988 con la correspondiente a períodos previos, publicadas por el ECGN¹³⁻¹⁶, así como la encontrada en las cuatro áreas geográficas antes descritas.

En los estudios estadísticos se han utilizado: regresión lineal y ajuste de curvas; tabla de contingencia y χ^2 , según conviniese para valorar la significación estadística de la aproximación de los datos obtenidos a valores teóricos. La tabla de contingencia $2 \times k$ o $3 \times k$ fue utilizada para probar la hipótesis nula: dos variables son independientes²⁵.

Resultados

Para el año 1987 se han registrado 1.036 GN, que cumplían los criterios anatómoclínicos expuestos en los métodos. En 1988 el total es de 1.087. En 1987 el 73,2 % de las GN eran primarias (GN P) y en 1988 el 74,8 %.

Si nos referimos únicamente a los pacientes adultos (tabla II), 707, el 73 %, se diagnosticaron de GN P en 1987, mientras que en 1988 fueron 749, un 74,4 %.

GN MP

La frecuencia de GN MP/GN P fue del 8,9 % en 1987 y del 8,3 % en 1988 (tabla II). No todos los protocolos especificaban si las GN MP correspondían al tipo I o al tipo II, entre los que sí lo hacían la frecuencia GN MP tipo II/GN P resultaba del 1,8 y 1,5 % para 1987 y 1988, respectivamente.

Si se extrapola para los años 1987 y 1988 la curva

Tabla II. REGN 1987 y 1988: Totales

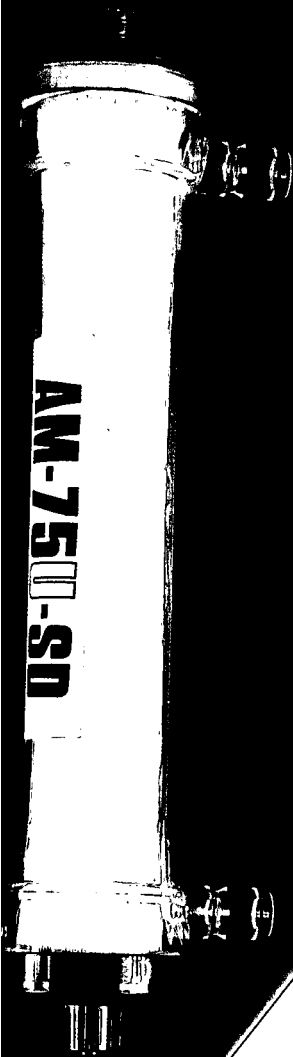
| Tipo GN | Año 1987 | | Adultos | | Año 1988 | | Adultos | |
|------------|------------|-----------|------------|------|------------|-----------|------------|------|
| | Total | Infantil | n | % | Total | Infantil | n | % |
| GN MP | 66 | 3 | 63 | 8,9 | 64 | 2 | 62 | 8,3 |
| GN IgA | 173 | 15 | 158 | 22,3 | 186 | 8 | 178 | 23,8 |
| NMI | 105 | 0 | 105 | 14,9 | 97 | 0 | 97 | 13,0 |
| SNI | 170 | 17 | 153 | 21,6 | 224 | 39 | 185 | 24,7 |
| -LGM | 87 | 11 | 76 | 10,7 | 111 | 27 | 84 | 11,2 |
| -HSF | 83 | 6 | 77 | 10,9 | 113 | 12 | 101 | 13,5 |
| GN PE | 30 | 3 | 27 | 3,8 | 31 | 3 | 28 | 3,7 |
| EXC | 44 | 0 | 44 | 6,2 | 54 | 1 | 53 | 7,0 |
| OGN | 95 | 13 | 82 | 11,6 | 107 | 11 | 96 | 12,8 |
| NCF | 75 | 0 | 75 | 10,6 | 50 | 0 | 50 | 6,7 |
| GNP | 758 | 51 | 707 | | 813 | 64 | 749 | |

GN = Glomerulonefritis; GN MP = GN membranoproliferativa; GN IgA GN = Mesangial IgA; NMI = Nefropatía membranosa idiopática; SNI = Síndrome nefrótico idiopático; LGM = Lesiones glomerulares mínimas; HSF = Hialinosis segmentaria y focal; GN PE = GN proliferativa endocapilar; EXC = GN extracapilar; OGN = Otras GN; NCF = GN no clasificables; GNP = GN primarias.
REGN = Registro español de GN.

AM-75U-SD

ALTA EFICACIA LIBRE DE Eto.

- * Alta eficacia
- * Evita la "Back filtration"
- * Esterilizado por rayos γ
- * Pequeño volumen extracorporeo
- * Cupramonio rayon



IZASA, S.A.
Tecnología y servicio
GRUPO HOSPITAL
División Nefrología

Aragón, 90 - Tel.: (93) 254 81 00
Telex: 51027 - 52687 IZASA-E - Fax: (93) 323 03 17
08015 (Barcelona)

C. Aragoneses, 13 - Tels.: (91) 653 71 99 663 97 50
Telex: 23540 - Fax: (91) 653 60 17
28100 ALCOBENDAS
(Polígono Industrial) Madrid

DELEGACIONES EN TODA ESPAÑA

IZASA, S.A. es una empresa de CH-WERFEN, grupo totalmente español, líder en los sectores de la salud y la ciencia, con actividades de Investigación, Fabricación y Distribución, y empresas propias en España, Portugal, Argentina, Uruguay, Alemania, Italia, Francia, Grecia, Austria, Estados Unidos, y Japón.

que mejor se ajustaba a las frecuencias anuales de la GN MP desde 1970 a 1986, del ECGN¹³: $Y = 9,89 * 10^{12} * X^{-6,21}$; $r = 0,92$; $n = 17$, obtenemos los valores de $Y = 8,9\%$ ($X = 87$) e $Y = 8,3\%$ ($X = 88$), que son los valores encontrados en el REGN (fig. 2). Si recalculamos la curva con los dos nuevos valores, 19 en total, obtenemos: $Y = 1,01 * 10^{13} * X^{-6,22}$; $r = 0,94$; $n = 19$. Estos resultados implican la continuación del descenso de las GN MP/GN P según el mismo patrón que se encontró en el ECGN¹³.

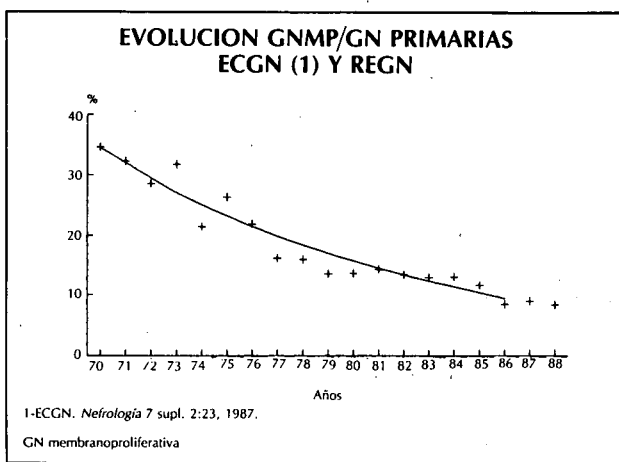


Fig. 2.—La curva que mejor se ajusta a los 17 puntos que marcan el descenso de la relación GNMP/GNP entre 1970 y 1986, que se definió en el estudio cooperativo de GN (13), pasa por los puntos correspondientes a los años 1987 y 1988 del registro, reafirmando la validez de estos estudios.

Las frecuencias de GN MP/GN P en las regiones C, E y S son semejantes entre sí, y significativamente ($p < 0,01$) más bajas que la de la región norte, que para el período 1987-88 es del 13,2 % (12,7 % en 1987 y 13,7 % en 1988). Esta diferencia del área norte, que ya aparecía en el ECGN¹³, se mantiene en los dos años aquí analizados, siendo significativamente diferente la evolución de la GN MP en esta región, donde ha variado poco su recuencia desde 1970, respecto a la del resto de España, donde ha disminuido (fig. 3).

Tabla III. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GN MP)

| | 1987 | | 1988 | |
|--------------------|------|-------|------|-------|
| | n | % | n | % |
| GN MP total | 63 | | 62 | |
| GNMP/GNP | | 8,9 | | 8,3 |
| GN MP tipo I + III | 45 | | 53 | |
| GN MP tipo II | 7 | 1,8 * | 7 | 1,5 * |

GNP = GN primarias; * = Respecto GNP, pero sólo de aquellos centros que subclasificaban las GNMP.

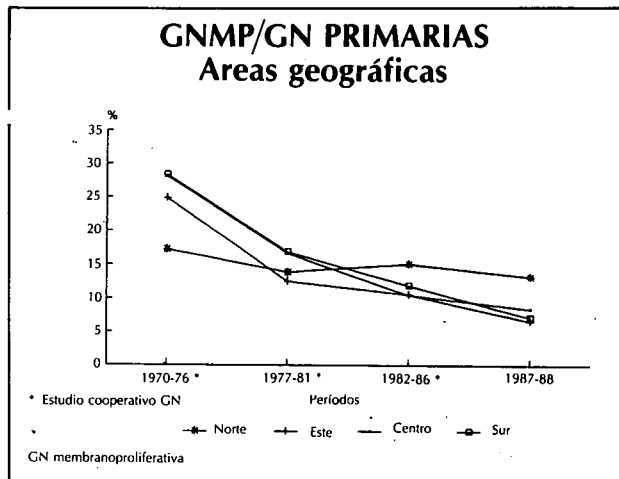


Fig. 3.—En el norte no se objetiva la misma tendencia descendente de la relación GNMP/GNP en el tiempo, que en las otras tres áreas de España.

N IgA

La recuencia N IgA/GN P en 1987 es del 22,3 % y del 23,8 % en 1988. En el ECGN¹⁵ en el último período analizado, 1982-86, era del 22,3 % sin que existan diferencias significativas entre estas frecuencias (tabla IV). No se han encontrado diferentes frecuencias de esta GN en las áreas geográficas descritas.

Tabla IV. Glomerulonefritis mesangial IgA (N IgA). Adultos 1987-1988

| | 1987 | 1988 | |
|--------------|-----------|--------|--------|
| | 1982-86 * | 1987 | 1988 |
| Número N IgA | 147/año | 158 | 178 |
| N IgA/GNP | 22,3 % | 22,3 % | 23,8 % |

No hay diferencia significativas en este porcentaje de unas regiones a otras.

GNP = GN primarias; * = Resultados del estudio cooperativo de GN: *Nefrología* 8:105-113, 1988.

NMI

La frecuencia NMI/GN P en el período 1987-88 es del 13,9 %. Esta frecuencia es significativamente mayor ($p < 0,01$) que las detectadas previamente en el ECGN¹⁵ (tabla V). Esta tendencia a aumentar significativamente se mantiene incluso si los valores absolutos se corrigen en función de la disminución de las GN MP. No se han encontrado diferencias entre las áreas geográficas.

SNI

Para el período 1987-88 la frecuencia SNI/GN P es del 23,2 %, correspondiendo el 11 % a las LGM y el

Tabla V. Nefropatía membranosa idiopática (NMI). Adultos 1987-1988

| | 1970-76 | *1977-81 | *1982-86 | * 1987-88 |
|-----------------------------|---------|----------|----------|-----------|
| Número | 168 | 316 | 384 | 202 |
| NMI/año | 24 | 63 | 77 | 101 |
| NMI/GNP | 8,1 % | 10,0 % | 11,6 % | 13,9 % # |
| NMI/GNP corregido < GNMP \$ | 9,8 % | 10,7 % | 12,0 | 13,9 % # |

= p < 0,01; \$ = Valores corregidos en función de la disminución de las GNMP.

* = Estudio cooperativo

GN = *Nefrología* 8:105-113, 1988.

GNP = Glomerulonefritis primarias; GNMP = GN membranoproliferativa.

12,2 % a las HSF (tabla II). Este porcentaje de los SNI es semejante al 22,4 % del período 1982-86 del ECGN¹⁵. No se ha encontrado una frecuencia diferente del SNI en las cuatro áreas geográficas, no comprobándose, por tanto, la que se halló en el ECGN¹⁵, donde se afirmaba que los SNI eran más frecuentes en el este y sur. Se ha comprobado una apreciable diferencia de criterio a la hora de conceptualizar las HSF como primarias o secundarias.

GN PE

Las GN PE, con 55 casos en 1987-88, representa el 3,8 % de las GN PRIM del adulto (tabla II).

EXC

La frecuencia de esta GN en 1987-88 es del 6,7 % sin que haya variado respecto a los períodos previos del ECGN¹⁵ (tabla VI). Esta GN es más frecuente en el norte que en el resto de España, 11,5 % *versus* 5,7 %, en el período 1987-88 (p < 0,01), resultado semejante al que se encontró en el ECGN¹⁵ en períodos previos.

INCIDENCIA DE LAS GN PRIM

Con las reservas y salvedades expresadas en la metodología, en la tabla VII se recogen las incidencias encontradas para las GN PRIM diagnosticadas en España. Las incidencias se expresan como casos nuevos por millón de personas en riesgo o habitantes, adultos o infantiles, por año (nc/m/año).

Tabla VI. Glomerulonefritis extracapilar (EXC). Adultos 1987-1988

| Períodos EXC/GNP | 1970-76 | *1977-81 | *1982-86 | * 1987-88 |
|------------------|---------|----------|----------|-----------|
| | 4,9 % | 6,2 % | 7,3 % | 6,7 % |
| Regiones 1987-88 | Norte | Centro | Este | Sur |
| EXC/GNP | 33/287 | 32/476 | 22/469 | 10/224 |
| EXC/GNP | 11,5 % | 6,7 % | 4,7 % | 4,5 % |

* = Estudio cooperativo GN: *Nefrología* 8:105-113, 1988.

= p < 0,01, región norte respecto a las otras; GNP = GN primarias.

Tabla VII. Estimación de la incidencia de las GN primarias. Adultos 1987 y 1988

| | n/m/año |
|-------------|--------------|
| GN MP | 2,73 |
| N IgA | 7,34 |
| NMI | 4,41 |
| LGM | 3,49 |
| HSF | 3,89 |
| GN PE | 1,2 |
| GN EXC | 2,12 |
| GN P | 31,79 |

GN = Glomerulonefritis; GN MP = GN membranoproliferativa; N IgA = GN mesangial IgA; NMI = nefropatía membranosa idiopática; LGM = Lesiones glomerulares mínimas; HSF = Hialinosis segmentaria y focal; GN PE = GN proliferativa endocapilar; EXC = GN extracapilar; GNP = GN primarias.

n/m/año = Casos nuevos por millón de adultos y año.

Población estimada: 22.869.500 adultos mayores quince años, según el padrón de 1986.

Discusión

Los estudios epidemiológicos sobre las enfermedades pueden ser tan útiles como la investigación básica o la clínica en la búsqueda de las etiologías y su posible prevención¹. Su utilidad está en función de la bondad del planteamiento epidemiológico y de su magnitud. La mayor dificultad de este tipo de estudios está en lograr la necesaria colaboración por parte de los médicos de diversos centros sanitarios, en ocasiones con el único lazo en común del interés científico por su especialidad. Este primer requisito creo que se ha logrado, para los adultos, en este primer trabajo del REGN para 1987 y 1988, como lo demuestra un 77 % de respuestas válidas, abarcando a una población adulta estimada en 22.869.500, que incluye la mayoría del territorio español. Esta amplia participación ha permitido realizar comparaciones entre cuatro áreas geográficas. El planteamiento epidemiológico, por el contrario, ha sido intencionadamente modesto. En el protocolo se han pedido únicamente cifras globales de las diferentes formas de GN; con este tipo de datos únicamente se pueden obtener frecuencias relativas y por estimaciones indirectas, índices de frecuencia o incidencia. Si queremos estudios que discriminen factores etiológicos tendremos que aumentar la complejidad del protocolo en el futuro, lo que habrá que hacer en función de la consolidación del REGN.

Conviene mencionar el significado de los resultados obtenidos y sus limitaciones. Tal vez el objetivo último a evaluar sea el número total de GN en España, pero las limitaciones en su detección, diagnóstico e indicación de biopsia renal, hacen que lo evaluado sólo sea una muestra variable del total, eso sí,

la que es clínicamente más importante, tanto por la gravedad de su morbilidad como por su mortalidad. Sólo el tiempo, después de años de seguimiento, dará definitiva validez a los resultados.

De los datos obtenidos en adultos destaca en primer lugar la proporción GNP/Total GN de alrededor del 74 %, esta cifra es concordante, aunque discretamente menor, con el 80 % citado genéricamente en la literatura²⁶. Las dificultades que han surgido al asignar el diagnóstico de un paciente como GNP o GNS se examinarán en una futura publicación. Conviene destacar aquí que la mayoría de estas dificultades provienen de la falta de una idea clara sobre la distinción entre una GN secundaria a una enfermedad sistémica o general, como el LES, amiloidosis, etc., y una GN primaria o primitiva con afectación fundamentalmente renal, con independencia de si es idiopática o se conoce un factor etiológico, tal como una infección estreptocócica o una intoxicación por metales.

La GNMP sigue disminuyendo en España y lo hace según el patrón que se halló en el ECGN¹³. El factor desconocido/s que condicionan este fenómeno siguen actuando; por el tipo de curva la disminución actual tiene una pendiente menor y, sin que se pueda hablar de asíntota, probablemente se acerca a un nivel estable. ¿Son las GNMP tipo I residuales de un tipo o etiología distinta a las que están desapareciendo? Otro grupo residual infrecuente lo forman las GNMP secundarias a algunas infecciones, tumores, etc. En el norte de España se comprueba una frecuencia relativa más alta y estable de GNMP/GNP. La incidencia estimada es también más alta en el norte que en el resto de España, 3,6 vs 2,4 GNMP

cn/m/año, aunque este dato es menos fiable. Esta frecuencia relativa mayor se podría explicar en parte por una incidencia menor de las otras GNP, como de hecho se ha objetivado, 28 vs 35 GNP cn/m/año, lo cual implica, de todas formas, un patrón de distribución de las GN peculiar en el norte. Esto también vendría avalado por la mayor frecuencia en este área de la GN EXC. Estas diferencias no se dan para otros tipos de GNP. Una posible explicación de estos fenómenos sería que en esta zona se tendiera a clasificar las GN de forma distinta, pues el porcentaje del apartado del protocolo correspondiente a «Otras GN» en el norte es al menos cinco puntos menor que el de las otras áreas. Esta última posible explicación no parece la más plausible.

En el ECGN la frecuencia de la N IgA o enfermedad de Berger¹⁵ aumentaba en los tres períodos estudiados; al interpretar este resultado surgían dudas sobre la validez del dato correspondiente al primer período, 1970-76, en el que los centros que realizaban biopsias renales con garantías eran muy pocos y el número total de GN menor que en períodos posteriores. En este nuevo período, 1987-88, la frecuencia del 23 % es totalmente concordante con la del último período del ECGN, 1982-86, el más fiable de los tres, por lo que probablemente su frecuencia esté estable, siendo la GNP más frecuente en nuestro medio, aunque con una frecuencia e incidencia menor que la de algunos de nuestros vecinos más cercanos, 30-40 %^{2, 7}, aunque semejante a la de Droz²⁷ 22 % y Tiebosch y cols.²⁰, 22,5 % (tabla VIII).

La frecuencia relativa de la NMI está aumentando en estos años en nuestro medio. Los resultados del REGN corroboran los del ECGN¹⁵. De los datos de

Tabla VIII. Frecuencia de las glomerulonefritis primarias (GN P) en la literatura

| Ref. País | (15) ESP | (7) FRA | (21) ITA | (24) NZE | (6) ALE | (29) FRA | (20) HOL | (7) FRA | (29) FRA | (15) ESP | REGN ESP |
|-------------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|
| GNMP | 16,4 | 16,1 | 13,2 | 6,8 | 9,4 | 7,0 | 1,6 | 7,9 | 4,3 | 11,9 | 8,6 |
| NIgA | 18,3 | 29,0 | 29,5 | 16,1 | 13,2 | 34,2 | 23,8 | 36,0 | 39,1 | 22,3 | 23,1 |
| NMI | 10,2 | 16,9 | 20,3 | 13,3 | 11,5 | 19,0 | 11,5 | 22,4 | 20,0 | 11,6 | 13,9 |
| SNI | 22,3 | 17,8 | — | — | — | — | — | 23,4 | — | 22,4 | 23,2 |
| LGM | — | — | Exc. | 8,6 | 15,9 | 10,0 | 7,4 | — | 6,1 | — | 11,0 |
| HSF | — | — | 18,5 | 14,1 | 10,4 | 13,0 | 11,5 | — | 11,3 | — | 12,2 |
| GNPE | — | — | — | 0,8 | 1,1 | 3,0 | 6,6 | — | — | — | 3,8 |
| GNEXC | 6,3 | — | 6,5 | 2,0 | 12,2 | 5,7 | 8,2 | — | 7,0 | 7,3 | 6,7 |
| GNP número | 8.545 | 651 | 1.548 | 803 | 192 | 401 | 122 | 580 | 114 | 3.299 | 1.456 |
| Años | 1970-86 | 1971-76 | 1972-83 | 1972-83 | 10 a | 1976-87 | 1978-85 | 1977-83 | 1984-87 | 1982-86 | 1987-88 |
| Edad | > 15 | > 15 | Ad. | > 14 | > 8 | tod. | > 16 | > 15 | tod. | > 15 | > 15 |
| Tipo | C | L | C | R | L | L | L | L | L | C | R |

* = En esta serie se excluyen las LGM y las GN no clasificables, por lo que las frecuencias reales respecto al total de GNP deben ser algo menores.
 GN = Glomerulonefritis; GN MP = GN membranoproliferativa; GN IgA GN = Mesangial IgA; NMI = Nefropatía membranosa idiopática; SNI = Síndrome nefrótico idiopático; LGM = Lesiones glomerulares mínimas; HSF = Hialinosis segmentaria y focal; GN PE = GN proliferativa endocapilar; EXC = GN extracapilar; GNP = GN primarias.
 Años = Años en los que se hizo el estudio; Edad = A partir de la que se incluyen los pacientes, expresada en años; Ad. = Adultos; Tod. = Todas; Tipo = Tipo de estudio: cooperativo, local y registro.

la literatura es difícil discernir si este fenómeno está sucediendo en otros lugares, aunque se ha comentado que sí². Su frecuencia dentro de las GNP está, en la mayoría de las publicaciones, entre el 10 y el 15 %^{6, 15, 20, 28}, aunque se dan cifras más altas, como las de Jungers y cols.⁷, 22,4 %, y Simon y cols.²⁹, 20 %. Tal vez la explicación de la diferencia de estos porcentajes resida más en la forma de clasificación que en la incidencia real. Estos autores hablan de GN membranosa en general, sin el apellido idiopático, incluso los segundos autores diferencian las formas idiopáticas 9,5 % de las secundarias 10,4 %, siendo éstas las que han aumentado en los tres períodos que estudian, 1976-87, del 3,6 al 10,4 %. Estos dos estudios^{7, 29} sólo incluyen GNP.

La incidencia del SNI no ha variado respecto a períodos previos del ECGN¹⁵. En esta ocasión hemos desglosado sus dos formas fundamentales, las LGM y las HSF, objetivando una frecuencia semejante de las dos. Las LGM muestran resultados bastante uniformes en el tiempo y lugar, no así la HSF, en la que existen variaciones notables en su proporción de unos hospitales a otros, más acentuados en el área este, y que corresponden, probablemente, a diferencias de criterio a la hora de asignarlas a GN primarias o secundarias. Probablemente la diferencia encontrada en el ECGN¹⁵, mayor frecuencia de SNI en el este, se debió a esta causa, no apareciendo en el REGN al haber sido corregida. La mayoría de los trabajos (tabla VIII) refieren porcentajes semejantes para estas GN en los adultos⁷, y las que presentan porcentajes mayores en general corresponden a series con límite de edad infantil-adulto más bajo⁶.

La GN PE es una GN que probablemente esté disminuyendo como forma primaria en relación con el mayor uso de antibióticos y la disminución de las epidemias de ciertas infecciones estreptocócicas, quedando en la actualidad, en menor número, como forma secundaria: nefropatía por shunt, endocarditis, otras sepsis. Muchas de estas formas, además, o no se biopsian o pasan inadvertidas.

En el ECGN¹⁵ se mencionaba que la frecuencia de las GN EXC aumentaba a lo largo de los tres períodos estudiados; no parece confirmarse esta línea ascendente, pues la frecuencia objetivada aquí es intermedia entre la del segundo y tercer períodos, probablemente la explicación esté en la poca fiabilidad de los resultados del primer período por las razones ya mencionadas. Lo que sí se comprueba es la mayor frecuencia de esta GN en el norte, siendo sus posibles interpretaciones las discutidas antes en relación con la GN MP.

La incidencia para las GNP encontrada es de 31,8 n/m/año para adultos en España en 1987 y 1988. Esta incidencia es muy parecida a la encontrada en el Registro de Nueva Zelanda²⁴, nuestros antípodas, para la población no polinesia, 28,9 n/m/año

y menor que la de la población polinesia, 49,1 n/m/año. Estas incidencias son bastante menores que las que se encuentran en estudios locales, restringidos, como el de Simon y cols.²⁹ en Francia, con una incidencia de GNP de 72 n/m/año en el período 1984-87, aunque incluye todas las edades, y el de Tiebosch y cols.²⁰ en Holanda sobre una población de 310.000 habitantes, con 86 n/m/año de GN idiopáticas. Probablemente este tipo de trabajos epidemiológicos locales repercuten en un mayor control médico de la población, dando lugar a más biopsias renales y, por tanto, a una incidencia más alta que en un estudio del tipo del REGN.

Bibliografía

1. Mausner JS y Bahn AK: *Epidemiology. An introductory Text*. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1977.
2. 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.
3. Gutiérrez Millet V, Praga Terente M, Morales Cerdán JM y Andrés A: Descenso de la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática en el sur de Madrid. *Nefrología* 6:110, 1986.
4. Gonzalo A, Matesanz R, Teruel JL y Ortuño J: Incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in a Spanish population. *Clin Nephrol* 26:161, 1986.
5. López Gómez JM, Pérez García R y Franco A: Epidemiología de las glomerulonefritis idiopáticas. *Nefrología* 7:100, 1987.
6. Neumayer HH, Lies A, Wagner K, Pommer W, Keller F y Molzahn M: *Long-term prognosis of glomerulonephritis in man*. Abstracts XXIIInd Congress EDTA-ERA, Brussels, 1985. Ed. Gambro, Sweden, 1985, pág. 44.
7. Jungers P, Forget D, Droz D, Noël LH y Grünfeld JP: Reduction in the incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in France. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 22:730-735, 1985.
8. Vosnides G, Sotriou F, Papadakis G, Haddad M, Edipidis K, Moutounis D y Billis A: *Frequency of various forms of primary glomerulonephritis in Greek adults*. Abstracts IXth Congress of the International Society of Nephrology. Los Angeles, 1984, pág. 139A.
9. Broumand B y Antonovych TT: *High incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Iran*. Abstracts IXth Congress of the International Society of Nephrology. Los Angeles, 1984, pág. 273A.
10. Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome: Short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Eng J Med* 301:1202-1211, 1979.
11. International study of kidney disease in children: Alternate-day steroid therapy in membranoproliferative glomerulonephritis: A randomized controlled clinical trial (abst). *Kidney Int* 21:150, 1982.
12. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PhC, Ritchie SM y Corey PN: Results of a controlled clinical drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27:436-441, 1985.
13. Grupo de estudio de la Sociedad Española de Nefrología: Descenso progresivo en la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa en España. Un estudio de 8.545 biopsias renales. *Nefrología* 7, supl. 2:23-28, 1987.
14. Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología: Evolución de la incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa en la población infantil española. Un estudio de 1.364 biopsias renales. *Nefrología* 7:227-232, 1987.

REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS

15. Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología: Variaciones de la incidencia de las distintas formas de glomerulonefritis primarias en España. Un estudio de 8.545 biopsias renales. *Nefrología* 8:105-113, 1988.
16. Study Group of the Spanish Society of Nephrology: Progressively Decreasing Incidence of Membranoproliferative Glomerulonephritis in Spanish Adult Population. *Nephron* 52:370-371, 1989.
17. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Hepatitis B surface antigenemia in North American children with membranous glomerulonephropathy. *J Pediatr* 106:571-578, 1985.
18. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 27:442-449, 1985.
19. International Study of Kidney Disease in children: Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981.
20. Tiebosch ATMG, Wolters J, Frederik PFM, Van der Wiel YWM, Zeppenfeldt E y Van Breda Vriesman PJC: Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study. *Kidney Int* 32:112-116, 1987.
21. Barbiano di Belgiojoso G, Baroni M, Pagliari B, Lavagni M, Porri MT, Banfi G, Colasanti G y Confalonieri R: Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicenter study of 1.548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 40:380-381, 1985.
22. Central committee of the Toronto glomerulonephritis registry: Regional program for the study of glomerulonephritis. *Can Med Assoc J* 124:158-161, 1981.
23. The Medical Research Council Glomerulonephritis Registry Working Party on the treatment of glomerulonephritis (abst). *Kidney Int* 22:218-219, 1982.
24. New Zealand Glomerulonephritis Study Group: The New Zealand Glomerulonephritis Study: introductory report. *Clin Nephrol* 31:239-246, 1989.
25. Olsen B: Statistics in Research, Iowa State University Press, 1972.
26. Lagrue G y Laurent J: Epidemiologie des nephropathies glomerulaires primitives. *Presse Med* 13:255-256, 1984.
27. Droz D: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. *Contrib Nephrol* 2:150-157, 1976.
28. Mallick NP, Short CD y Manos J: Clinical Membranous Nephropathy. *Nephron* 34:209-219, 1983.
29. Simon P, Ramee MP, Ang KS y Cam G: Epidemiologie des maladies glomerulaires dans une region francaise. *Presse Med* 17:2175-2178, 1988.

Tabla IX. Relación de Hospitales participantes en el REGN 1987-88

| Ciudad | Hospital | Ciudad | Hospital |
|------------------------|---|------------------------|--|
| VITORIA | HOSPITAL SANTIAGO APOSTOL | MADRID | HOSPITAL GENERAL GREGORIO MARAÑÓN |
| ALBACETE | HOSPITAL GENERAL ALBACETE | MADRID | HOSPITAL NIÑO JESUS |
| ALCOY | HOSPITAL S.V.S. DE ALCOY | MADRID | HOSPITAL INFANTIL LA PAZ |
| ALICANTE | HOSPITAL DE ALICANTE S.V.S. | MADRID | HOSPITAL LA PAZ |
| AVILES | HOSPITAL SAN AGUSTIN. DE AVILES | MADRID | HOSPITAL DEL AIRE |
| OVIEDO | HOSPITAL GENERAL DE ASTURIAS | MADRID | HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL |
| OVIEDO | HOSPITAL VIRGEN DE COVADONGA | EL PALMAR | HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIZACA |
| PALMA DE MALLORCA | HOSPITAL SON DURETA | PAMPLONA | HOSPITAL NAVARRA |
| BARCELONA | HOSPITAL CRUZ ROJA | PAMPLONA | HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO |
| BARCELONA | HOSPITAL DE BELLVITGE | ORENSE | HOSPITAL NTRA. SRA. DEL CRISTAL |
| BARCELONA | HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL | PALENCIA | HOSPITAL GENERAL RIO CARRION |
| BURGOS | HOSPITAL GENERAL YAGÜE | PONTEVEDRA | HOSPITAL MONTECELO |
| CACERES | HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA | VIGO | HOSPITAL XERAL DE VIGO |
| SANTANDER | HOSPITAL NACIONAL MARQUES DE VALDECILLA | LOGROÑO | HOSPITAL SAN MILLAN |
| CASTELLON | HOSPITAL GENERAL DE CASTELLON | LA LAGUNA | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS |
| CIUDAD REAL | HOSPITAL NTRA. SRA. DE ALARCOS | SANTA CRUZ DE TENERIFE | HOSPITAL NUESTRA SRA. DE LA CANDELARIA |
| CORDOBA | HOSPITAL REGIONAL REINA SOFIA | SEGOVIA | HOSPITAL GENERAL |
| SANTIAGO DE COMPOSTELA | HOSPITAL XERAL DE GALICIA | SEVILLA | HOSPITAL U. VIRGEN MACARENA |
| CUENCA | HOSPITAL VIRGEN DE LA LUZ | SEVILLA | HOSPITAL MILITAR DE SEVILLA |
| GRANADA | CIUDAD SANITARIA VIRGEN DE LAS NIEVES | SEVILLA | HOSPITAL INFANTIL VIRGEN DEL ROCIO |
| GRANADA | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA | SORIA | HOSPITAL DEL INSALUD |
| GUADALAJARA | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA | TARRAGONA | HOSPITAL JOAN XXIII |
| SAN SEBASTIAN | HOSPITAL NUESTRA SRA. DE ARANZAZU | TERUEL | HOSPITAL GENERAL DE TERUEL |
| ZUMARRAGA | HOSPITAL NUESTRA SRA. DE LA ANTIGUA | TOLEDO | HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD |
| HUELVA | HOSPITAL GENERAL DE HUELVA | VALENCIA | HOSPITAL CLINICO UNIVESITARIO |
| HUESCA | HOSPITAL SAN JORGE DE HUESCA | VALENCIA | HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA |
| JAEN | CENTRO H. PRINCESA DE ESPAÑA | VALENCIA | HOSPITAL DR. PESET ALEIXANDRE |
| LAS PALMAS | HOSPITAL NUESTRA SRA. DEL PINO | VALENCIA | HOSPITAL INFANTIL LA FE |
| LAS PALMAS | HOSPITAL INSULAR | VALLADOLID | HOSPITAL LA FE |
| LEON | HOSPITAL VIRGEN BLANCA | BARACALDO | HOSPITAL DEL RIO HORTEGA |
| LLEIDA | HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA | BARACALDO | HOSPITAL INFANTIL CRUCES |
| ALCALA DE HENARES | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALCALA DE HENARES | BILBAO | HOSPITAL DE CRUCES |
| LEGANES | HOSPITAL SEVERO OCHOA | GALDAKANO | HOSPITAL CIVIL DE BASURTO |
| MADRID | HOSPITAL DE LA PRINCESA | ZAMORA | HOSPITAL VIRGEN DE LA CONCHA |
| MADRID | UNIVERSITARIO SAN CARLOS | ZARAGOZA | HOSPITAL VIRGEN DE LA CONCHA |
| MADRID | HOSPITAL CENTRAL CRUZ ROJA | ZARAGOZA | HOSPITAL MILITAR |
| | | ZARAGOZA | HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO |
| | | | HOSPITAL MIGUEL SERVET |