

Anomalías urinarias en diferentes nefropatías glomerulares

J. Díez*/J. Villaro*/J. M. Monfá*/
A. Sánchez Ibarrola*/A. Purroy*

Introducción

Un problema frecuente en la práctica nefrológica lo constituye la existencia de hematuria y/o proteinuria en un sujeto, generalmente un niño, sin enfermedad urológica y sin otras evidencias de enfermedad renal que permitan configurar un síndrome equiparable a los revisados en otros capítulos de esta monografía.

Se trata de un heterogéneo grupo de pacientes, cuyas anomalías urinarias pueden diferir en su presentación, pero en los que se pueden distinguir varios patrones clínicos como los referidos en la tabla I.

Tabla I. PATRONES CLINICOS DE PRESENTACION DE LAS NEFROPATIAS GLOMERULARES QUE CURSAN CON HEMATURIA Y/O PROTEINURIA

1. Hematuria macroscópica recurrente.
2. Proteinuria postural.
3. Hematuria microscópica y proteinuria persistente o recurrente.
 - a) Hematuria microscópica persistente o recurrente.
 - b) Proteinuria no postural persistente o recurrente.
 - c) Hematuria microscópica con proteinuria no postural persistentes o recurrentes.
4. Hematuria microscópica y proteinuria transitoria.

(Según Barnett, Edelmann y Bernstein en "Pediatric Kidney disease". Editado por Edelmann Ch M. Little-Brown. 1978).

Problemática común a los distintos patrones clínicos es la que se le plantea al nefrólogo cuando ha de valorar la indicación o contraindicación de una biopsia renal en estos pacientes. Es probablemente un hecho diferencial de este grupo de entidades anatomoclínicas el no permitir delimitar con claridad cuáles sean las indicaciones precisas para proceder a su estudio histopatológico. Especial énfasis se hará pues en este aspecto en la revisión que a continuación se realiza de aquellas características de mayor interés en los distintos patrones clínicos a considerar.

Hematuria macroscópica recurrente

Volhard y Fahr⁴¹ fueron los primeros en estructurar nosológicamente la entidad que caracterizada por hematuria macroscópica coincidente con una infección respiratoria presentaban algunos pacientes a los que diagnosticaban de nefritis focal.

Sin embargo la tipificación nosológica de esta entidad, al menos su aproximación inmunopatogénica, se debe tal vez a Berger³ que al describir la presencia de IgA en el glomérulo de pacientes con hematuria macroscópica recurrente confirió a la entidad la denominación genérica de nefropatía por IgA o enfermedad de Berger.

Aunque la enfermedad de Berger suele mostrar un patrón anatomopatológico de glomerulonefritis proliferativa focal como el adelantado por Volhard y Fahr, no se olvide sin embargo que en el diagnóstico diferencial de nefropatías glomerulares con IgA depositada en el glomérulo y clínica a base de brotes de hematuria macroscópica también habrá que considerar otros procesos sistémicos como el lupus, la púrpura de Schonlein-Henoch o la cirrosis alcohólica¹⁴.

Características inmunopatológicas: significado patogénico

El estudio con inmunofluorescencia del tejido renal de pacientes con hematuria macroscópica recurrente muestra un patrón típico constituido por la fijación de anticuerpos frente a IgA, IgG y C₃ (foto 1). El patrón es mesangial y granular, encontrándose en la totalidad de los glomérulos, incluso los que no muestran cambios histológicos. Recientemente se ha descrito propiamente en los glomérulos de más del 50 % de los casos²⁴.

No está claro cuál sea el mecanismo (s) responsable (s) del depósito de IgA en esta entidad. En la púrpura de Schonlein-Henoch se ha detectado en el suero inmunocomplejos de IgA²⁰, mientras que niveles elevados de IgA sérica se han hallado en pacientes con púrpura anafilactoide⁴⁰ y en pacientes con nefropatía IgA⁹.

Se desconoce sin embargo la antigenicidad específica de esta IgA. Cuando se han estudiado eluciones de IgA de riñones de cuatro pacientes con nefropatía IgA, una elución mostró una débil fijación a componentes intraglomerulares de un riñón normal y en los otros tres casos no hubo fijación²³.

* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

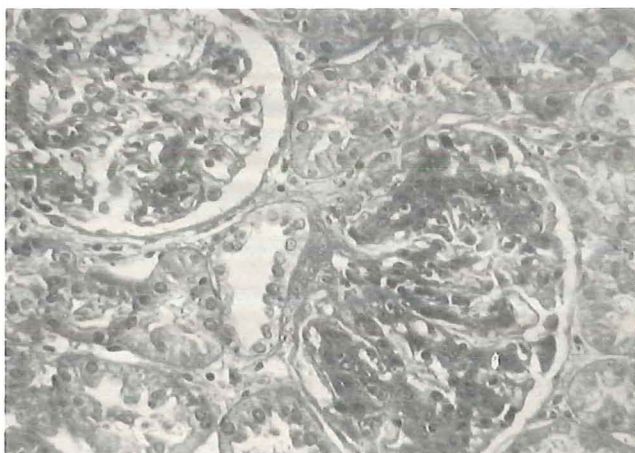


Foto 1.—Ejemplo de imagen al M. O. de una enfermedad de Berger.

La presencia de depósitos glomerulares de properdina ²⁴ y C₃ ²³ con generalmente ausencia de C₄ y C_{1q} sugiere participación de la vía alterna del complemento, si bien se ignora el papel preciso de la alteración del complemento a esta entidad.

En humanos se distinguen dos tipos de IgA circulante. El 90 % es monomérica y se sintetiza en bazo y médula ósea. El 10 % restante es polimérica y se sintetiza por las células plasmáticas de las mucosas respiratoria y digestiva en respuesta a estímulos antigénicos diversos. A su vez se distinguen dos tipos de IgA polimérica. La IgA₁ y la IgA₂. Resultados contradictorios existen al establecer cual de los dos monómeros de la IgA polimérica se halla depositado en el glomérulo de las nefropatías con IgA. Para Conley et al. el depósito de IgA₁ sería selectivo de la nefropatía IgA, de la púrpura anafilactoide y del lupus ⁵. En tanto que para André et al. prevalecerían los depósitos de IgA₂ en la nefropatía IgA, en la púrpura de Schönlein-Henoch y en la cirrosis alcohólica con glomerulonefritis. En cambio en el lupus prevalecería la IgA₁ ¹.

Manifestaciones clínicas

La hematuria macroscópica recurrente es una manifestación relativamente frecuente en la consulta nefrológica, pudiendo afectar al 5-8 % de los pacientes ⁴. Aunque más frecuentemente en niños, también se observa en los adultos. Predomina en los varones en la proporción de 2/1. Algunas series reportan una incidencia familiar ¹¹, por lo que se impondrá siempre el diagnóstico diferencial con la hematuria recurrente familiar del síndrome de Alport y con la hematuria benigna primaria.

El cuadro clínico se caracteriza por episodios recurrentes de hematuria macroscópica, a veces microscópica, que suelen aparecer al inicio o en el acmé de una infección, generalmente viral, de la vía respiratoria alta o del tracto gastrointestinal. Es típico pues que no haya intervalo entre la infección y la hematuria, a diferencia de lo que sucede en la glomerulonefritis post-estreptocócica aguda. Generalmente este episodio dura entre dos y cinco días.

Aunque de haber proteinuria suele ser mínima, puede que durante el episodio de hematuria pueda alcanzar o superar el gramo en 24 horas. Proteinurias muy superiores y/o fuera del episodio hematúrico son de mal pronóstico ³³.

La hipertensión es rara. Su presencia debe sugerir algún tipo de glomerulonefritis difusa.

Aunque algunos pacientes sufren una depresión transitoria de la función renal durante los episodios de hematuria, la regla es que durante los intervalos la función renal sea normal.

La asociación de hematuria con infección respiratoria alta ha dado lugar a trabajos en los que se demuestra que en el 30-40 % de los niños hospitalizados con esta nefropatía, es posible encontrar un cultivo faríngeo positivo o evidencia serológica de infección reciente por estreptococo beta-hemolítico ³³. Sin embargo hay que recordar que una incidencia similar de infección por estreptococo se puede encontrar en niños hospitalizados sin hematuria ni otra afectación renal. Por otra parte no se ha documentado ninguna interrelación entre el estreptococo y esta entidad.

Típicamente la tasa de complemento sérico de estos pacientes es normal ¹⁰. Este dato sirve para el diagnóstico diferencial con la mayoría de las glomerulonefritis post-estreptocócicas agudas, especialmente en los pacientes con cultivo faríngeo positivo para estreptococo beta-hemolítico.

No suelen objetivarse crioglobulinas circulantes y el test de látex y los anticuerpos antinucleares son negativos. En algunos casos la IgA sérica puede hallarse incrementada ⁹, tratándose generalmente entonces de individuos con el antígeno de histocompatibilidad Bw₃₅.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista de la microscopía óptica las lesiones más comúnmente halladas afectan solamente a una porción del glomérulo, en una o más áreas centrolobulares, y consisten en aumento del número de células mesangiales con incremento de la matriz mesangial (foto 2).



Foto 2.—Ejemplo de inmunofluorescencia para IgA en una enfermedad de Berger.

No todos los glomérulos se hallan afectados. Incluso en los afectados puede faltar la proliferación y haber sólo aumento de la matriz.

Algunas series han objetivado la presencia de otras lesiones. Concretamente se han descrito cuadros de glomerulonefritis proliferativa difusa con formación de semilunas ²² y cuadros de hialinosis focal ³³. Estos casos representan una minoría y presentan una mala evolu-

ción clínica, con desarrollo de intensa proteinuria, hipertensión arterial y fallo renal.

La microscopía electrónica de las lesiones glomerulares focales muestra generalmente un incremento de las células mesangiales y de la matriz, sobre todo en las áreas centrolobulares y en asociación con depósitos granulares electrón-densos en el mesangio. Singer³⁶ ha descrito depósitos subepiteliales, por lo que especula con la posibilidad de que pacientes con hematuria macroscópica recurrente puedan tener una glomerulonefritis aguda en remisión.

Diagnóstico diferencial

La hematuria puede ser una manifestación común en diversos trastornos urológicos, fundamentalmente los tumores y los cálculos. En estos casos la anamnesis, el examen físico y las exploraciones radiológicas coadyuvan al diagnóstico.

La *biopsia* en todo caso de hematuria macroscópica recurrente es preceptiva por dos razones: 1) Discernir el patrón lesional histopatológico (que no siempre va a corresponder con el de una glomerulonefritis proliferativa focal). 2) Diferenciar aquellos procesos distintos de la nefropatía primitiva IgA y que clínicamente puede también cursar con brotes de hematuria macroscópica, a la par que muestran sus datos propios de afectación sistémica. Es el caso del lupus, la púrpura anafiláctica y la cirrosis hepática con glomerulonefritis. Existen dos formas de hematuria recurrente familiar, el síndrome de Alport y la hematuria benigna²¹. Ambos casos se distinguen de la hematuria recurrente no familiar aquí considerada porque la inmunofluorescencia glomerular es negativa. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio sobre 65 casos de hematuria benigna primaria en el que se demuestra que de 44 casos estudiados con inmunofluorescencia, en 30 era posible observar fijación para inmunoglobulinas, principalmente IgM, y C₃ en el mesangio²⁶.

Se han comunicado casos de hematuria recurrente asociada a una nefritis intersticial aparentemente no bacteriana³². Lamentablemente al no disponerse de inmunofluorescencia en estos casos no puede descartarse la existencia de una lesión mesangial asociada.

Tratamiento

No existe un tratamiento eficaz para la hematuria recurrente. Por otra parte, dado el buen pronóstico de la enfermedad, no está justificado el empleo de drogas potencialmente tóxicas.

Es prometedora la observación de que la difenilhidantoína disminuye los niveles séricos de IgA cuando se administra a pacientes que los muestran elevados. En este sentido hay que señalar que existe un ensayo en marcha para comprobar los efectos de la difenilhidantoína sobre la historia natural de la enfermedad³⁵.

Pronóstico

En general es benigno. La mayoría de los pacientes preservan durante años la función renal. Sin embargo no se olvide que en un bajo porcentaje se desarrolla fallo renal y que se han descrito casos de recurrencia en injertos renales³.

Proteinuria postural

Existe dos maneras de definir la proteinuria postural. En términos bioquímico-cualitativos la proteinuria postural es aquella proteinuria cualitativa, no cuantificada, que se presenta durante la bipedestación-deambulaci6n y que falta durante el decúbito. Desde este punto de vista la proteinuria puede ser transitoria (no aparece todos los días) o fija (presente todos los días). El análisis cuantitativo de la proteinuria muestra que en la mayoría de los casos cabe distinguir un tercer tipo de proteinuria: el persistente, que es el que hace referencia al hecho de que también durante el decúbito se excreta una cantidad anómala de proteínas, aunque quizá no tan importante como durante la bipedestación-deambulaci6n.

La segunda definici6n de proteinuria postural es la que se puede hacer en términos clínicos como aquella proteinuria que se objetiva en pacientes asintomáticos, con una exploraci6n física normal, sin alteraciones del sedimento, sin fallo renal y con un tracto urinario radiológicamente normal. Se trata pues de una proteinuria aislada pero a la que se le pueden aplicar los criterios cualitativo-cuantitativos anteriormente expuestos.

Evaluaci6n del paciente

Es esencial uniformar el método de estudio de la proteinuria postural.

En este sentido hay que partir de la idea de que lo preceptivo son determinaciones seriadas de proteínas en orina. Determinaciones que se harán tanto en decúbito como en bipedestaci6n-deambulaci6n y generalmente en condiciones de moderada anti-diuresis. La determinaci6n se efectuará cualitativa-cuantitativamente.

De esta forma se clasifica a los pacientes según que su proteinuria sea persistente, transitoria o fija. En series previas¹⁶ la distribuci6n porcentual de las distintas variantes se ha comprobado ser como sigue: un 5-10 % son proteinurias persistentes, un 15 % son fijas y el resto transitorias. No se olvide que un mismo paciente puede mostrar distintos patrones de proteinuria postural cuando se le observa longitudinalmente. Del mismo modo no se pretenda atribuir a esta clasificaci6n más valor que el de servir para una ordenaci6n clínica del problema.

Tras delimitar el carácter postural de la proteinuria se tratará de comprobar si es aislada o si forma parte de una enfermedad sistémica y/o renal. Para ello la mínima evaluaci6n inicial comprenderá: Historia y exploraci6n tendentes a descartar un proceso sistémico o una nefropatía, examen del sedimento urinario, urografía endovenosa y creatinina plasmática. La *biopsia* renal de rutina no está indicada en estos casos.

Características de la proteinuria

Al cuantificar la proteinuria y referirla a la excreci6n fraccional de proteínas de individuos normales, se comprueba que la proteinuria postural supone tan sólo una variante en exceso de la normalidad, pues el individuo normal también excreta la mayor cantidad de sus proteínas durante la bipedestaci6n-deambulaci6n³⁰.

El estudio inmuno-electroforético demuestra que predominan las proteínas de elevado peso molecular²⁵

y que es normal la cuantía de Beta 2-microglobulina ²⁷. Lo primero hace referencia a una alteración pobremente "selectiva" de la permeabilidad glomerular en tanto que el segundo dato significa que no parece tratarse de una proteinuria tubular.

Presentación clínica

La proteinuria postural se suele descubrir en exámenes rutinarios, o cuando concurre una enfermedad aguda en niños menores de diez años o en el período subsiguiente a una previa glomerulonefritis aguda, pielonefritis aguda o síndrome nefrótico ⁷.

Ambos sexos se afectan por igual y la incidencia es mayor en adolescentes o adultos jóvenes, aunque aún no se ha establecido adecuadamente su incidencia en ancianos y adultos de edad avanzada.

Los diversos exámenes clínico-analíticos suelen excluir enfermedad sistémica o renal asociada. Sin embargo se han descrito alteraciones del sedimento y anomalías urográficas en proporciones variables ¹⁹. Lo cierto es que estudiando cuidadosamente estas series no se puede objetivar que tales trastornos sean más frecuentes que en la población normal sin proteinuria.

Anatomía patológica

Información histopatológica de suficiente amplitud como para permitir su valoración objetiva tan sólo se dispone actualmente de los casos con proteinuria postural fija.

Los datos proporcionados por las distintas series ²⁹, ²⁸ permiten distinguir tres tipos de hallazgos al microscopio óptico. El 8 % de las biopsias muestra una lesión renal bien establecida y variable, el 45 % presenta sutiles pero bien definidas alteraciones glomerulares consistentes en un adelgazamiento focal o difuso de la pared capilar sin alteración de la verdadera membrana basal o hiper celularidad focal y finalmente el 47 % muestra una histología renal ópticamente normal. La microscopía electrónica confirma los hallazgos ³⁴ que se corroboran con la inmunofluorescencia que en el grupo de alteraciones glomerulares sutiles muestra depósito de inmunoglobulinas y complemento en los focos de alteración ¹⁸.

No está claro cuál sea el significado de estas alteraciones. En unos casos pueden representar la fase de curación o recuperación de un episodio previo de enfermedad renal; en otros, la manifestación incipiente de una futura nefropatía bien configurada y finalmente podría existir un tercer grupo en el que los cambios observados tan sólo supusieran sutiles y no patológicas variaciones de la arquitectura glomerular normal.

Mecanismos posibles de proteinuria postural fija

Todavía no se ha precisado plenamente el mecanismo por el que la bipedestación-deambulación induce un aumento en la excreción de proteínas en determinados individuos.

La hipótesis hoy en día más admisible es la que implica la combinación de dos tipos de factores: de un lado una alteración de la pared capilar, bien porque presente cambios histopatológicos como los ya descritos o bien porque esté modificada su permeabilidad debido

a la acción local de ciertas sustancias como la renina o la angiotensina, que sabido es que se liberan con la bipedestación-deambulación y que pueden producir proteinuria en animales de experimentación ³⁹.

El segundo factor a considerar sería una disminución del flujo sanguíneo renal que se da en condiciones normales con la bipedestación-deambulación ³⁹.

La conjunción de ambos factores propiciaría un incremento en el paso transglomerular de proteínas en la posición erecta que superaría cuantitativamente la capacidad normal de reabsorción tubular ¹⁵. Durante el decúbito persistiría incrementado, pero menos, el paso transglomerular de proteínas (si bien con un flujo sanguíneo renal ya normal), lo suficiente como para exceder discretamente la capacidad reabsortiva tubular.

Pronóstico

La verdadera significación pronóstica de la proteinuria postural aislada no se conoce bien, por cuanto se carece todavía de estudios adecuados en casuística y en seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo.

Los datos disponibles permiten afirmar que en conjunto, el pronóstico de esta entidad en sus tres variantes, transitoria, fija o persistente, es excelente en la mayoría de los casos.

En un estudio realizado a lo largo de 10 años en jóvenes con proteinuria postural fija ³⁸ no se ha observado ni compromiso de la función renal ni configuración progresiva de una nefropatía.

Sin embargo en una serie de 531 varones jóvenes con proteinuria ortostática fija ¹⁷ se observó que el 18 % desarrollaron con el tiempo una proteinuria persistente que posteriormente se acompañó de hipertensión arterial en un 14 % de los casos.

Benigno es también el pronóstico de la proteinuria ortostática transitoria ²¹, que en muchos casos puede que tan sólo sea el reflejo de la exposición a factores ambientales como el calor, el frío, la fiebre o el ejercicio físico.

Tratamiento

No se requiere tratamiento para la proteinuria postural y tampoco está justificada la restricción del ejercicio físico.

La medida de mayor interés la constituye el seguimiento de los pacientes. En principio basta con controles cada seis o doce meses. Caso de aparecer hipertensión o anomalías del sedimento el seguimiento habrá de ser lógicamente más estricto.

La biopsia renal tan sólo se justifica cuando la proteinuria se incrementa bruscamente, cuando aparecen distintas y persistentes alteraciones del sedimento o cuando aparece insuficiencia renal.

Hematuria microscópica y proteinuria persistente o recurrente

Las características definitorias de este patrón analítico vienen dadas por el hecho de que en el momento de su detección y durante un período indeterminado de tiempo posterior, la hematuria objetivada, sea persistente o recurrente, es siempre microscópica y la proteinuria hallada, bien persistente o recurrente, no es pos-

tural. La ausencia de otros datos clínicos o analíticos de enfermedad renal no excluye una nefropatía orgánica como sustrato lesional de las manifestaciones. De hecho una biopsia renal que se practicara en el momento en el que se detectan las anomalías urinarias podría objetivar normalidad renal o diversos cuadros histopatológicos.

Incidencia y aspectos demográficos

Las anomalías urinarias consideradas suelen objetivarse fundamentalmente en la población escolar ⁴². Estudios epidemiológicos hechos en grandes poblaciones de escolares permiten afirmar que la incidencia global de estas anomalías es de 15-20 por 100 ⁸. Este dato enfatiza la importancia real de este problema en nefrología si se tiene presente que su incidencia es 100 veces superior a la estimada para el síndrome nefrótico en la población infantil.

Analizando más ampliamente las características epidemiológicas del problema se comprueba que la incidencia aumenta progresivamente entre los 6 y los 12 años y que se afecta más la hembra que el varón, especialmente entre los 8 y los 10 años ².

Anatomía patológica

Se dispone de poca información concerniente a la distribución de estos pacientes en categorías histopatológicas. Por los datos disponibles lo que sí parece confirmarse es el hecho de que puede observarse una distribución histopatológica diferente en niños que en adultos y según sea la anomalía urinaria predominante. Analizando las dos series más amplias hasta ahora publicadas los resultados son los siguientes (tabla II).

De 65 biopsias renales de niños con proteinuria aislada permanente Habib ¹³ encuentra normalidad histológica en 55 casos y cambios de hialinosis segmentaria y focal en los 10 restantes. Las biopsias se practicaron entre los 9 meses y los 9 años desde el descubrimiento de la proteinuria.

En los 145 casos de individuos entre 14 y 48 años con hematuria microscópica asintomática y proteinuria asociada, Sinniah ³⁷ encuentra: mínimos cambios

6,9 %; mínimos cambios con aumento de la matriz o de la celularidad mesangial 35,9 %; glomerulonefritis proliferativa difusa (hipercelularidad mesangial) 51,7 %; glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal 3,4 %; nefropatía membranosa 0,7 % y glomerulonefritis membrano-proliferativa 1,4 %.

Actitud clínica

El clínico deberá primeramente confirmar diagnósticamente el cuadro. Esto es: objetivar el carácter persistente-recurrente de las anomalías urinarias y descartar otras alteraciones clínico-analíticas asociadas sugestivas de una entidad que supere los límites definitorios en estos cuadros.

Para lo primero un control analítico estricto y cuidadoso bastará junto a una precisa anamnesis. En el segundo caso a la historia clínica deberá añadirse una serie de exploraciones por demás rutinarias en la clínica nefrológica. En este sentido es de destacar que en los casos de microhematuria aislada el estudio urográfico tiene un gran valor. En una reciente serie de 216 casos de microhematuria aislada ⁶ los autores fueron capaces de detectar en casi el 50 % de los casos cálculos renales o tumores nefrourológicos responsables de la microhematuria.

Indicaciones de la biopsia

Es en este patrón de anomalías urinarias en el que más problemático resulta establecer criterios para indicar la biopsia renal. Sin embargo y a título de guía dos pueden ser las orientaciones a considerar actualmente:

1. La biopsia deberá hacerse cuando una proteinuria, en el rango mínimo de los 300-500 mgr/d y con/sin hematuria, persiste durante 6-12 meses ¹².

2. En los casos con microhematuria persistente y sin proteinuria, la decisión es más conflictiva. Sin embargo se recomienda biopsiar cuando aparecen otras evidencias de enfermedad renal o cuando el médico, tras valorar su actitud y la del paciente y sus familiares, concluye que no puede seguir tolerándose la incertidumbre sobre el pronóstico ².

Pronóstico y tratamiento

En la mayoría de los casos el pronóstico de estas entidades es benigno y no se requiere ninguna medida terapéutica.

En algunos casos el grado de lesión histopatológica es tal que cabe pensar en una evolución que progrese hacia la insuficiencia renal. Recordando las series de estudios histopatológicos de Habib ¹³ y Sinniah ³⁷ quizá conviniera señalar en este apartado el mal pronóstico de la hialinosis focal en los niños y el de la glomerulonefritis membrano proliferativa en los jóvenes y en los adultos. En ambos casos la actitud más recomendable sería la de prevenir-tratar el desarrollo de circunstancias favorecedoras de la progresión hacia el fallo renal.

Hematuria microscópica y proteinuria transitoria

No es conocido cuál puede ser la importancia clínica de un cuadro de proteinuria transitoria y hematuria

Tabla II. DISTRIBUCION SEGUN LA EDAD DE LAS LESIONES HISTOPATOLOGICAS OBSERVABLES EN LOS CUADROS DE HEMATURIA MICROSCOPICA Y PROTEINURIA PERSISTENTE O RECURRENTE

	Niños	14-48 Años
Normalidad	80 %	—
Mínimos cambios	—	6-7 %
Mínimos cambios con cambios mesangiales leves	—	35-36 %
Glomerulonefritis proliferativa difusa (mesangial)	—	51-52 %
Glomerulonefritis proliferativa focal	—	3-4 %
Hialinosis segmentaria y focal	15-16 %	—
Glomerulonefritis membrano-proliferativa	—	1-2 %
Nefropatía membranosa	—	0-1 %

microscópica. Probablemente la mayor importancia de estos cuadros radique en distinguirlos adecuadamente de aquellos otros revisados en este trabajo. Tal vez el mejor modo de lograr tal objetivo sea realizar estudios clínico-estadísticos con muestras de pacientes suficientemente amplias².

Bibliografía

- Andre G, Berthouix FC, Andre F, Gillon J, Genin CH, Sabatier JCh. *Prevalence of IgA2 deposits in IgA nephropathies. A clue to their pathogenesis*. N Engl J Med, 303, 1343, 1980.
- Barnett ML, Edelmann ChM Jr, Bernstein J. *Persistent hematuria and proteinuria*. En "Pediatric kidney disease". Editado por Edelmann CHM Jr, pág. 593. Little Brown. Boston, 1978.
- Berger J. *IgA glomerular deposits in renal disease*. Transplant Proc, 1, 939, 1969.
- Burkholder GV, Dorin LN, Thomason WB, Beach PD. *Unexplained hematuria*. J. A. M. A., 210, 1729, 1969.
- Conley ME, Cooper MD, Michael AF. *Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus*. J Clin Invest, 66, 1432, 1980.
- Dana A, Michel JR, Jungers P, Sibert-Zibili A, Droz D, Moreau JF. *Diagnostic etiologique des hematuries microscopiques*. Nouv Presse Med, 10, 963, 1981.
- Derow HA. *The diagnostic value of serial measurements of albuminuria in ambulatory patients*. N Engl J Med, 227, 827, 1942.
- Dodge WF, West EF, Smith EH, Brunce H. III. *Proteinuria and hematuria in schoolchildren. Epidemiology and early natural history*. J Pediatr, 88, 327, 1976.
- Finlayson G, Alexander R, Juncos G, Schlein E, Teague P, Waldman R, Cade R. *Immunoglobulin A glomerulonephritis, a clinicopathological study*. Lab Invest, 32, 140, 1975.
- Gevrais M, Drummond RN. *L'hématurie recidivante chez l'enfant*. Union Med Can, 99, 1232, 1970.
- Glasgow EF, Mancieff MW, White RHR. *Symptomes hematuria in childhood*. Br Med J, 2, 687, 1970.
- Greifer I. *The diagnosis and evolution of suspected renal disease*. En "Pediatric Nephrology". Editado por Strauss, pág. 150. Stratton Intercontinental. New York, 1974.
- Habib R. *The major syndromes*. En "Pediatric Nephrology". Editado por Royer P, Habib R, Mathieu H y Broyer M, pág. 249. Saunders, Philadelphia, 1974.
- Heptinstall RH, Jockes HM. *Focal glomerulonephritis: A study based on renal biopsies*. Q J Med, 28, 329, 1959.
- King SE, Baldwin DS. *Renal hemodynamics during erect lordosis in normal man and subjects with orthostatic proteinuria*. Proc Soc Exp Biol Med, 86, 634, 1954.
- King JE. *Patterns of protein excretion by the kidney*. Ann Intern Med, 42, 296, 1955.
- King SE. *Diastolic hypertension and chronic proteinuria*. Am J Cardiol, 9, 669, 1962.
- Lange K, Treser G, Sagel I, Ty A, Wasserman E. *Routine immunohistology in renal diseases*. Ann Intern Med, 64, 25, 1966.
- Lecocq FR, McPhaul JJ, Robinson RR. *Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. V. Results of a five year follow-up evaluation*. Ann Intern Med, 64, 557, 1966.
- Levinsky RJ, Barrat TM. *IgA immune-complexes in Henoch-Schönlein purpura*. Lancet, 2, 1100, 1979.
- Levitt JI. *The prognostic significance of proteinuria in young college students*. Am Intern Med, 66, 685, 1967.
- Levy M, Beaufrils H, Gubler MD, Habib R. *Idiopathic recurrent hematuria and mesangial IgA IgG deposition in children. (Berger's disease)*. Clin Nephrol, 1, 63, 1973.
- Lowrance DC, Mullins JD, McPhaul Jr. JJ. *Immunoglobulin A (AgA) associated glomerulonephritis*. Kidney Int, 3, 167, 1973.
- McCoy RC, Abramowsky CR, Tisher CC. *IgA nephropathy*. Am J Pathol, 76, 123, 1974.
- McKay E, Slater RJ, Brown B. *Studies on human proteinuria. II. Some characteristics of the gammaglobulins excreted in normal, exercise, postural and nephrotic proteinuria*. J Clin Invest, 41, 1638, 1962.
- Pardo AV, Berian MG, Levi DF, Strauss J. *Benign primary hematuria, clinico-pathologic study of 65 patients*. Amer J Med, 67, 817, 1979.
- Peterson PA, Evrin PE, Berggord J. *Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of Beta2-microglobulin, albumin and total protein*. J Clin Invest, 48, 1189, 1969.
- Robinson RR, Glover JN, Philippi PJ, Lecocq FR, Langelier PR. *Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. I. light microscopic studies of the kidney*. Am J Pathol, 30, 291, 1961.
- Robinson RR, Ashworth CT, Glover SN, Philippi PJ, Lecocq FR, Langelier PR. *Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. II. Electron microscopic study of renal biopsy specimens from five cases*. Am J Pathol, 39, 405, 1961.
- Robinson RR, Glem WG. *Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. IV. Urinary albumin excretion by healthy human subjects in the recumbent and upright positions*. J Lab Clin Med, 64, 717, 1964.
- Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn JM, White MG. *Familial benign essential hematuria*. Arch Intern Med, 131, 257, 1973.
- Ross JH. *Recurrent focal nephritis*. Cl J Med, 20, 391, 1960.
- Roy LP, Fish AJ, Vernier RL, Michael AG. *Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement*. J Pediatr, 82, 767, 1973.
- Ruckley VA, McDonald MK, McLean PR, Robson JS. *Glomerular ultrastructure and function in postural proteinuria*. Nephron, 3, 153, 1966.
- Simon NR, Rosemberg MJ. *Renal Therapeutics*. The Medical Clinics of North America. November, 1978.
- Singer DB, Hill L, Rosenberg HS, Marshall J, Severson R. *Recurrent hematuria in childhood*. N Engl J Med, 279, 7, 1968.
- Sinniah R, Pwee HS, Lim CH. *Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria discovered on routine medical examination*. Clin Nephrol, 5, 216, 1976.
- Thompson AL, Durrett RR, Robinson RR. *Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. VI. Results of a 10-year follow-up evaluation*. Am Intern Med, 73, 235, 1970.
- Tobian L, Nason P. *The augmentation of proteinuria by and acute sodium depletion that stimulates the secretion of renin*. J Clin Invest, 43, 1301, 1964.
- Trygstad CW, Stiehm ER. *Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura*. Pediatrics, 47, 1023, 1971.
- Volhard F, Fahr T. *Die Brightsche nieren krankheit: Klinik Pathologie und allas*. Springer. Berlín, 1914.
- Wagner MG, Smith FG Jr, Tinglof BO, Cornberg E. *Epidemiology of proteinuria*. J. Pediatr, 73, 825, 1968.