

Síndrome nefrótico y proteinuria: correlación clínico-patológica. Revisión de biopsias renales

Nephrotic syndrome and proteinuria: clinical-pathologic correlation. Review of renal biopsies

Carlos Eduardo Parra Herrán¹, Juan Sebastián Castillo Londoño¹, Rocío del Pilar López Panqueva², Rafael Enrique Andrade Pérez³

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome nefrótico es una de las manifestaciones más frecuentes de patología renal. No obstante, existen pocos estudios que lo relacionen con entidades histopatológicas específicas. **Métodos:** Este es un estudio observacional retrospectivo en el cual se analizaron las biopsias renales procesadas en el laboratorio de Patología de la Fundación Santa Fe de Bogotá remitidas para estudio de síndrome nefrótico y proteinuria en rango no nefrótico. Se analizaron 526 reportes distribuidos según el motivo de remisión, género, edad y diagnóstico histopatológico definitivo. **Resultados:** Existe una asociación estadísticamente significativa entre síndrome nefrótico y ciertas entidades, las cuales en su mayoría afectan la célula epitelial, mientras que la proteinuria en rango no nefrótico tiene asociación con patologías mediadas por complejos inmunes. **Conclusión:** Las asociaciones encontradas pueden ser un reflejo de mecanismos fisiopatológicos específicos, y pueden ser la base para futuros estudios.

Palabras clave: Proteinuria, síndrome nefrótico, Glomerulonefritis.

SUMMARY

Introduction: Nephrotic syndrome is one of the most common signs of renal disease. However, there are few studies linking it with specific histopathological diagnosis. **Materials and methods:** This is a retrospective study based in the files of renal biopsies sent to the Pathology Laboratory in the Fundación Santa Fe de Bogotá with clinical diagnosis of nephrotic syndrome or proteinuria in non-nephrotic cases. A total of 526 reports taking in account gender, clinical diagnosis and definitive histopathological diagnosis were analyzed. **Results:** An statistically significant relationship between nephrotic syndrome and certain diseases, mostly those that affect the epithelial cell was found, while the proteinuria in non-nephrotic rank was associated with pathologies mediated by immune complexes. **Conclusion:** Associations found in the present study can be a sign of specific physiopathologic mechanisms, and also a base for future studies.

Key words: Proteinuria, nephrotic syndrome, glomerulonephritis.

Rev Esp Patol 2006; 39 (4): 229-234

INTRODUCCIÓN

Una de las indicaciones más frecuentes para la toma de muestras renales mediante biopsia es el síndrome nefrótico, que es definido en los adultos como la aparición conjunta de edema, proteinuria (en un rango mayor de 3-3,5 g en 24 horas), hipoalbuminuria, hipercolesterolemia, lipiduria e hipercoagulabilidad (1,3). El síndrome nefrótico es una de las manifestaciones más frecuentes de las alteraciones glomerulares. Sin embargo, existen

pocos reportes en la literatura que relacionen este síndrome con entidades específicas. Si bien es cierto que en algunas situaciones es posible hacer un diagnóstico presuntivo basado en la presentación clínica de la enfermedad, especialmente en la edad pediátrica, el diagnóstico definitivo de las enfermedades glomerulares se basa en la histopatología. En la gran mayoría de los pacientes de edad adulta la biopsia renal es indispensable para clarificar el diagnóstico, modificar el tratamiento u orientar el pronóstico de su enfermedad.

Recibido el 20/9/06. Aceptado el 29/12/06.

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

¹ Médico Cirujano Universidad Nacional de Colombia, Interno Institucional Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Departamento de Patología y Laboratorio.

² Miembro Departamento de Patología y Laboratorio, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

³ Jefe Sección de Anatomía Patológica Departamento de Patología Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Docente Adscrito Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.

carloseparr@hotmai.com

Por otra parte, el número de glomerulopatías descritas y reconocidas en la actualidad es relativamente grande. La proteinuria es una de las manifestaciones importantes de enfermedad glomerular; puede representar una condición relacionada con el compromiso de las células epiteliales viscerales o podocitos, o puede ser el resultado de diferentes procesos sistémicos asociados a la presencia de complejos inmunes antígeno anticuerpo.

En nuestro medio el síndrome nefrótico aun no ha sido estudiado en su totalidad. Este estudio busca hacer una correlación clínico-patológica del síndrome nefrótico con el estudio de biopsias renales realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá, y establecer posibles diferencias entre la distribución de los casos con diagnóstico de síndrome nefrótico y los casos con diagnóstico de proteinuria en rango no nefrótico.

MATERIALES Y MÉTODOS

La población objeto de este estudio comprende los casos de biopsias renales remitidas a muestra institución entre julio de 2001 a mayo 2004. Los datos están disponibles en una base de datos electrónica (hoja de cálculo Excel versión 5.0), en la cual se ingresa periódicamente la información de todas los casos de patología renal estudiados en el Laboratorio, incluyendo la información suministrada por el médico remitente como edad, géne-

ro, manifestaciones clínicas, diagnóstico presuntivo, tratamiento previo y comentarios.

El proceso de análisis de cada caso incluye el procesamiento de la muestra para microscopía de luz y electrónica y la realización de cortes marcados con inmunofluorescencia. La lectura de la información y la elaboración de todos los informes finales se lleva a cabo por dos patólogos entrenados.

Se seleccionaron de la base de datos aquellos casos que tuvieran dentro de la información clínica enviada por el médico remitente «síndrome nefrótico» y «proteinuria». La muestra se distribuyó en dos grupos: Pacientes con síndrome nefrótico (Grupo 1) y pacientes con proteinuria en rango no nefrótico (Grupo 2).

Los criterios de exclusión fueron la falta de información clínica relevante como la edad del paciente o el diagnóstico clínico, casos en los cuales el material haya sido inadecuado o insuficiente para diagnóstico y casos en los cuales no se hayan realizado los tres estudios (microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica).

El análisis descriptivo comprendió el cálculo de la distribución porcentual de cada grupo por edad y por género. Así mismo se realizó la distribución de ambos grupos por diagnóstico histopatológico en general y por edades. El análisis inferencial se obtuvo mediante el cálculo de la diferencia entre proporciones para los grupos 1 y 2 según etiologías. Para ello se utilizó el programa Episet versión 1.0., procedimiento que se realizó a dos colas tomando como punto de corte para significación estadística un valor de p menor o igual a 0,01. Para el análisis inferencial los diagnósticos histopatológicos fueron agrupados en dos grupos de acuerdo a su fisiopatología: el grupo de entidades que corresponden al espectro de la *enfermedad difusa de la célula epitelial* (EDCE) y el grupo de *glomerulopatías mediadas por complejos inmunes* (GMCI).

TABLA 1. Distribución de la muestra por género.

Distribución por género	Grupo 1		Grupo 2	
	#	%	#	%
Hombres	131	52,20	117	42,54
Mujeres	120	47,80	158	57,46
Total	251	100,00	275	100,00

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

TABLA 2. Distribución de la muestra por edad

Distribución por edad	Grupo 1		Grupo 2	
	#	%	#	%
0-4 años	9	3,58	5	1,81
5-9 años	27	10,75	8	2,90
10-14 años	24	9,56	26	9,45
15-39 años	65	25,89	62	22,54
30-44 años	67	26,69	96	34,90
45 - 59 años	35	13,94	57	20,72
> 60 años	24	9,56	21	7,63
Total	251	100,00	275	100,00

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

RESULTADOS

De un total de 1.602 reportes recuperados desde julio de 2001 hasta mayo de 2004, se obtuvieron 549 reportes con diagnóstico de ingreso de síndrome nefrótico o proteinuria. De ellos se excluyeron 23 por reportar material inadecuado o insuficiente para diagnóstico, quedando una base de datos de 526 reportes. Esta base de datos se dividió en dos grupos, el grupo n.º 1 para casos con síndrome nefrótico y el n.º 2 para casos con proteinuria en rango no nefrótico. El grupo n.º 1 cuenta con 251 casos y el n.º 2 con 275.

Las tablas 1 y 2 muestran la caracterización de la muestra por género y edad. Encontramos una distribución equitativa de la población entre hombres y mujeres. La distribución por edad muestra una población

pediátrica y mayor de 60 años considerablemente menor con respecto al número de casos en grupos de edad adulta.

Al correlacionar la presentación clínica con el diagnóstico histopatológico encontramos 21 diagnósticos posibles, los cuales se observan en la tabla 3. Se observa además la distribución porcentual de la muestra de ambos grupos según el diagnóstico histopatológico, y la significancia estadística (valor p) de la diferencia entre los porcentajes del grupo 1 y el grupo 2.

Encontramos asociación en este caso entre síndrome nefrótico y GEFS, glomerulonefritis membranosa y glo-

merulopatía de cambios mínimos, así como entre proteinuria no nefrótica y glomerulopatía por IgA, neuropatía lúpica y nefritis túbulo intersticial. Para el resto de entidades la diferencia en proporciones no es significativa.

El análisis de la distribución por edades se observa en las tablas 4, 5 y 6. En la edad pediátrica se mantiene la asociación entre síndrome nefrótico y glomerulopatía de cambios mínimos; además se observa una asociación significativa entre enfermedad de membrana basal delgada y proteinuria en rango no nefrótico. En el grupo de 15 a 59 años se mantiene la asociación entre síndrome nefrótico y glomerulopatía de cambios mínimos y glo-

TABLA 3. Comparación de la distribución por etiología en Grupos 1 y 2

Diagnóstico	Grupo 1 (n=251) %	Grupo 2 (n=275) %	Valor P
Glomerulopatía por IGA	7,96	25,09	0,003 ≤ 0,05
Nefropatía lúpica	8,76	14,9	0,003 ≤ 0,05
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	22,7	11,27	0,003 ≤ 0,05
Glomerulonefritis membranosa	17,92	7,63	0,003 ≤ 0,05
Glomerulonefritis membrano proliferativa	9,16	5,81	0,2 NS
Cambios inespecíficos	3,58	5,81	0,32 NS
Enfermedad de membrana basal delgada	1,59	5,45	0,02 NS
Nefritis túbulo intersticial aguda	0,39	4,36	0,01 ≤ 0,05
Proliferación mesangial - glomerulopatía mesangial	4,78	4	0,34 NS
Glomerulopatía de cambios mínimos	13,14	3,27	0,003 ≤ 0,05
Normal	2,39	3,27	0,34 NS
Esclerosis arterial de grandes y medianos vasos	1,59	2,18	0,34 NS
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	1,59	1,45	0,34 NS
Glomerulopatía diabética	0,39	1,09	0,34 NS
Amiloidosis	1,19	0,72	0,34 NS
Glomerulonefritis aguda postinfecciosa	0,79	0,72	0,34 NS
Síndrome de Alport	0,79	0,72	0,34 NS
Vasculitis necrotizante - poliarteritis nodosa	0,39	0,72	0,34 NS
Nefropatía por IGM	0,79	0,36	0,34 NS
Glomerulopatía asociada a obesidad	0	0,36	0,34 NS
Necrosis tubular aguda	0	0,36	0,34 NS

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

TABLA 4. Comparación de la distribución por etiología Grupos 1 y 2. Población 0-14 años

Niños (0-14 años)	Grupo 1 (n=60) %	Grupo 2 (n=39) %	Valor P
Cambios inespecíficos	3,33	10,25	0,2 NS
Enfermedad de membrana basal delgada	1,66	20,51	0,003 ≤ 0,05
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	25	5,12	0,02 NS
Glomerulopatía de cambios mínimos	28,33	2,56	0,003 ≤ 0,05
Glomerulonefritis membrano proliferativa	3,33	7,69	0,34 NS
Glomerulonefritis membranosa	3,33	5,12	0,34 NS
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	3,33	2,56	0,34 NS
Glomerulopatía por IGA	6,66	10,25	0,34 NS
Nefropatía lúpica	5	15,38	0,1 NS
Nefropatía por IGM	3,33	2,56	0,34 NS
Normal	8,33	10,25	0,34 NS
Proliferación mesangial - glomerulopatía mesangial	6,66	2,56	0,34 NS
Esclerosis arterial de grandes y medianos vasos	1,66	0	0,34 NS
Síndrome de Alport	0	5,12	0,1 NS

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

TABLA 5. Comparación de la distribución por etiología Grupos 1 y 2. Población 15-59 años

Adultos (15-59 años)	Grupo 1 (n=167) %	Grupo 2 (n=215) %	Valor P
Amiloidosis	0	0,93	0,32 NS
Cambios inespecíficos	4,19	4,65	0,34 NS
Enfermedad de membrana basal delgada	1,79	3,25	0,34 NS
Esclerosis arterial de grandes y medianos vasos	1,19	2,32	0,34 NS
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20,95	12,09	0,02 NS
Glomerulonefritis aguda postinfecciosa	1,19	0,93	0,34 NS
Glomerulopatía de cambios mínimos	9,58	3,25	0,01 ≤ 0,05
Glomerulonefritis membrano proliferativa	11,97	5,58	0,05 NS
Glomerulonefritis membranosa	21,55	8,83	0,003 ≤ 0,05
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	0,59	1,39	0,34 NS
Glomerulopatía diabética	0,59	0,93	0,34 NS
Glomerulopatía por IGA	8,98	28,37	0,003 ≤ 0,05
Necrosis tubular aguda	0	0,46	0,34 NS
Nefritis túbulo intersticial aguda	0,59	4,65	0,02 NS
Nefropatía lúpica	10,77	15,81	0,2 NS
Normal	0,59	2,32	0,2 NS
Proliferación mesangial - glomerulopatía mesangial	4,19	3,25	0,34 NS
Vasculitis necrotizante - poliarteritis nodosa	0	0,93	0,32 NS
Síndrome de Alport	1,19	0	0,2 NS

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

TABLA 6. Comparación de la distribución por etiología Grupos 1 y 2. Población >60 años

>60 años	Grupo 1 (n=24) %	Grupo 2 (n=21) %	Valor P
Amiloidosis	12,5	0	0,1 NS
Cambios inespecíficos	0	9,52	0,2 NS
Esclerosis arterial de grandes y medianos vasos	4,16	4,76	0,34 NS
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	29,16	14,28	0,31 NS
Glomerulopatía de cambios mínimos	0	4,76	0,31 NS
Glomerulonefritis membrano proliferativa	4,16	4,76	0,34 NS
Glomerulonefritis membranosa	29,16	4,76	0,05 NS
Glomerulopatía asociada a obesidad	0	4,76	0,31 NS
Glomerulopatía diabética	0	4,76	0,31 NS
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	4,16	0	0,34 NS
Glomerulopatía por IGA	4,16	19,04	0,2 NS
Nefritis túbulo intersticial aguda	0	9,52	0,31 NS
Nefropatía lúpica	4,16	4,76	0,34 NS
Proliferación mesangial - glomerulopatía mesangial	4,16	14,28	0,31 NS
Vasculitis necrotizante - poliarteritis nodosa	4,16	0	0,34 NS

Grupo 1. Síndrome nefrótico.

Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico.

merulonefritis membranosa, así como entre proteinuria en rango no nefrótico y glomerulopatía por IgA. En la población mayor de 60 años no se observan asociaciones estadísticamente significativas, a diferencia de las otras poblaciones.

Los diagnósticos encontrados fueron reunidos en dos grupos: Enfermedades difusas de la célula epitelial y glomerulopatías mediadas por complejos inmunes. Las tablas 7 y 8 muestran la correlación entre dichos grupos y la muestra por edades para el grupo 1 (tabla 7) y el grupo 2 (tabla 8). Podemos observar en la tabla 7 una mayor tendencia de las enfermedades difusas de la célula epitelial en la edad pediátrica. Para el grupo 2 dicha

asociación se observa en los mayores de 15 años para las enfermedades mediadas por complejos inmunes en los adultos (tabla 8).

DISCUSIÓN

Este es un estudio que reporta una serie de casos analizados retrospectivamente, y como tal posee varias limitaciones que implican un sesgo en los resultados aquí presentados. En primer lugar existe un sesgo de selección al tomar como muestra los casos que son sometidos a biopsia renal que es analizada en nuestra Institución;

TABLA 7. Distribución por grupos etiológicos según edad. Grupo 1. Síndrome nefrótico

	Adultos (n 191)			
	Niños (n 60)	Adultos < 60 (n 167)	Adultos > 60 (n 24)	Adultos total
EDCE	63,3% (11)	52,9% (88)	41,6% (10)	51,3% (98)
GMCI	18,3% (11)	34,5% (55)	33,2% (8)	33% (63)
Otras	18,3% (11)	12,6% (24)	25,2% (6)	15,7% (30)
Dif. (p)	0,003	NS	NS	NS

EDCE: Enfermedad difusa de la célula epitelial.
GMCI: Glomerulopatía mediada por complejos inmunes.
NS: No significativa.

esta población puede no representar la totalidad de pacientes con patología renal en nuestro medio. En segundo lugar, el estudio toma como fuente la información clínica enviada por los médicos remitentes, la cual no tiene un formato único, es incompleta en algunos casos y su comprobación es difícil por factores logísticos y geográficos. Aunque la población es comparable al tener en todos los casos la edad, el género, la presentación clínica (síndrome nefrótico, proteinuria en rango no nefrótico) y el diagnóstico histopatológico, la falta de información adicional dificulta la caracterización objetiva para el análisis. En tercer lugar, el tamaño de la muestra en la población pediátrica y mayor de 60 años es relativamente pequeña, aunque muy similar a la reportada en estudios previos (2,4,5); esto puede reducir el valor de los resultados de forma considerable.

Existen pocos reportes en la literatura que relacionen el síndrome nefrótico con la presencia de las lesiones renales (2,4,6,7) y en la gran mayoría de las situaciones no es posible desde el punto de vista clínico y de laboratorio prever cual es el proceso fisiopatológico causante. Existe una amplia gama de lesiones con diferencias muy importantes en la evolución de estos procesos con tendencia a la progresión o resolución. A pesar de ello, la diferenciación de los procesos fisiopatológicos causantes del síndrome nefrótico es de vital importancia tanto pronóstica como terapéutica (9).

Encontramos una distribución porcentual por género uniforme sin diferencias apreciables en ninguno de los grupos. La mayoría de los casos en nuestra muestra corresponde a pacientes en edad adulta (70,11% y 78,18% para los grupos 1 y 2 respectivamente). La población menor de 15 años y mayor de 60 representa una proporción considerablemente menor.

La distribución por entidades específicas cambia con respecto a la tendencia reportada en la literatura (2,4,5,8), con una relación establecida entre síndrome nefrótico y ciertas patologías como la GEFS, la glomerulonefritis membranosa y la glomerulopatía de cambios mínimos en el caso de los niños. Se plantea entonces la posibilidad, muy probable teniendo en cuenta el tamaño de la muestra

TABLA 8. Distribución por grupos etiológicos según edad. Grupo 2. Proteinuria en rango no nefrótico

	Adultos (n 236)			
	Niños (n 39)	Adultos < 60 (n 215)	Adultos > 60 (n 21)	Adultos total
EDCE	10,3% (4)	18,6 (40)	33,3 (7)	20% (47)
GMCI	38,5% (15)	58,6 (126)	33,3 (7)	56,4% (133)
OTRAS	51,2% (20)	22,8 (49)	33,3 (7)	23,7% (56)
DIF (p)	NS	0,003	NS	0,003

EDCE: Enfermedad difusa de la célula epitelial.
GMCI: Glomerulopatía mediada por complejos inmunes.
NS: No significativa.

y su representatividad dentro de la población general, de que particularmente en nuestro medio existan entidades más prevalentes e importantes epidemiológicamente que otras como causa síndrome nefrótico.

Un hallazgo interesante es la relación de ciertas entidades con la proteinuria en rango no nefrótico, como son la glomerulopatía por IgA, la nefropatía lúpica y la enfermedad de membrana basal delgada en la edad pediátrica. Estos resultados, así como los encontrados en el grupo de síndrome nefrótico, muestran una correlación estadísticamente significativa.

Por otra parte, si agrupamos las entidades más prevalentes en *enfermedad difusa de la célula epitelial* y *enfermedad mediada por complejos inmunes* observamos un comportamiento particular; en el grupo 1 las primeras predominan en los niños, y a mayor edad, mayor es la prevalencia de enfermedades mediadas por complejos inmunes. En el grupo 2 las entidades más frecuentes son las mediadas por complejos inmunes en todas las edades.

Encontramos en el grupo 1 un número considerable de casos son reportados como normales o con cambios inespecíficos. Es posible que estos casos correspondan a pacientes con enfermedad de la célula epitelial en estados incipientes o regresivos al momento del diagnóstico, igual para los casos de glomerulopatía mesangial y nefropatía por IgM. Un comportamiento similar puede verse en los casos de glomerulonefritis membranosa, los cuales habitualmente se caracterizan por síndrome nefrótico; aquellos que se presentan con proteinuria posiblemente corresponden a etapas de resolución de la enfermedad en respuesta a tratamiento. En estos casos la biopsia cobra importancia clínica no solo como diagnóstico sino además para descartar otras entidades tales como as nefropatías mediadas por complejos inmunes y las alteraciones estructurales.

En cuanto a las enfermedades estrechamente relacionadas con el síndrome nefrótico es interesante encontrar proporciones significativas en el grupo de casos con proteinuria no nefrótica. Por ejemplo, la GEFS hace el 22,7% de los casos en el grupo 1, pero también el 11,27% de los casos en el grupo 2. Podemos plantear que en los casos en el primer grupo corresponden a GEFS

primaria, mientras que los del segundo grupo corresponden a su vez a GEFS secundaria a enfermedad sistémica. Estudios más completos a este respecto se están adelantando en la Fundación Santa Fe de Bogotá con el fin de analizar mejor esta asociación.

Así mismo, un hecho llamativo en los resultados es la relación entre proteinuria-síndrome nefrótico y enfermedades clásicamente asociadas a otra sintomatología, como la enfermedad de membrana basal delgada que se relaciona frecuentemente con hematuria. Nuestro estudio permite afirmar que la proteinuria hace también parte del espectro clínico de este tipo de entidades, y en algunos casos puede sugerir progresión de la enfermedad. En este sentido, la relación de proteinuria-síndrome nefrótico con la histopatología puede tener implicaciones no solo diagnósticas sino también pronósticas y de seguimiento. Un ejemplo es la nefropatía lúpica clase V, la cual se asocia con proteinuria más que las otras clases.

La distribución por etiología reportada en este estudio puede diferir de la reportada para otro tipo de poblaciones; como ya mencionamos, la muestra utilizada puede no representar la población general de pacientes con patología renal. A favor de esta afirmación está el hecho de que los casos con diagnóstico de nefropatía diabética no superan el 5% del total, siendo esta entidad una de las principales causantes de proteinuria y síndrome nefrótico en la edad adulta.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio arroja información valiosa tanto para el abordaje clínico como el anatómopatológico. La asociación, estadísticamente significativa, entre algunas de las entidades analizadas y la presentación clínica puede ser de utilidad clínica en el diagnóstico diferencial de un paciente con proteinuria en rango nefrótico y no nefrótico.

Nuestros hallazgos plantean varios puntos de discusión en torno a la explicación histopatológica de una manifestación clínica tan frecuente como lo es la proteinuria y el síndrome nefrótico. Las asociaciones encontradas pueden ser un reflejo de mecanismos fisiopatológicos específicos; ellos requieren un estudio ulterior mucho más profundo y un análisis prospectivo a gran escala que corroboren o refuten los resultados del presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seshan S. Glomerular diseases: A practical, clinico-pathological approach for interpretation. New York: Weill Medical College, Cornell University. 2003. p. 3-14.
2. Holley K. Renal biopsy in the adult nephrotic syndrome. *Semin Nephrol* 1985; 5: 274-93.
3. Braunwald E, Fauci A, Kasper A, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition New York: McGraw-Hill. 2001. p. 1584-90.
4. Cameron S. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16: 319-29.
5. Eddy AA. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
6. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 25-34.
7. Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 1997; 81: 653-77.
8. Carome MA, Moore JJR. Nephrotic syndrome in adults. A diagnostic and management challenge. *En Postgrad Med* 1992; 92: 209-15.
9. Gastelbondo R. Diagnóstico, Pronóstico e Implicaciones Terapéuticas de la biopsia renal en niños con enfermedad renal. En: Ossa LJ, editor. *Selecciones de patología renal con enfoque en la biopsia*. Primera edición. Bogotá: Talleres Gráficos JCB. 1990. p. 24-5.