

# Síndrome nefrótico

Sergio O Hernández-Ordóñez\*

**RESUMEN.** De los síndromes glomerulares, el nefrótico tiende a ser el más frecuente y en la población adulta la nefropatía diabética es con mucho la principal causa. En la población no diabética, las glomerulopatías primarias como enfermedad de cambios mínimos, nefropatía por IgA, glomerulopatía membranosa o glomerulosclerosis focal o segmentaria, son responsables, en la mayoría de los casos, de síndrome nefrótico y su frecuencia varía de acuerdo al grupo etario. En la mayoría de los casos de síndrome nefrótico, el abordaje diagnóstico concluye con la realización de biopsia renal. El tratamiento en parte es sintomático y va dirigido a contrarrestar no sólo el edema y la proteinuria sino también las alteraciones metabólicas asociadas como la dislipidemia procurando, siempre que sea posible, corregir la causa desencadenante mediante el tratamiento específico.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico, proteinuria, edema, dislipidemia.

**ABSTRACT.** The nephrotic syndrome is a frequent clinical condition and diabetic nephropathy the most common cause. In non diabetic population primary glomerular diseases (minimal change disease, IgA nephropathy, membranous glomerulopathy, focal segmental glomerulosclerosis, etc.) are responsible for the nephrotic syndrome and its frequency depends on the age at presentation. The diagnostic approach includes a renal biopsy which guides the specific therapy in almost all cases of primary glomerular diseases. Symptomatic treatment is focused on each component of the nephrotic syndrome: edema, dyslipidemia, and proteinuria.

**Key words:** Nephrotic syndrome, proteinuria, edema, dyslipidemia.

De entre los síndromes glomerulares, sin duda el nefrótico es el de mayor frecuencia, no sólo en el grupo de glomerulopatías primarias, sino también en las patologías sistémicas; esto último debido a la pandemia de diabetes mellitus y la nefropatía diabética en etapa avanzada.

El síndrome nefrótico primario incluye una amplia lista de etiologías con un rango de edad de pre-

sentación que va desde la niñez hasta la edad adulta. Si bien ocasionalmente éste se autolimita, la gran mayoría sigue un curso crónico con afección variable de la función renal. Igualmente presenta diferentes grados de respuesta al tratamiento: desde una sensibilidad «exquisita» (vg. enfermedad de cambios mínimos) hasta la refractariedad que culmina en insuficiencia renal crónica terminal (algunos casos de nefropatía membranosa y/o glomerulosclerosis focal y segmentaria, así como glomerulonefritis membranoproliferativa).

Independientemente de si existe afección renal o no, las alteraciones metabólicas asociadas a este síndrome condicionan morbilidad significativa (estado procoagulante, susceptibilidad a infecciones, desnutrición proteica y/o riesgo cardiovascular elevado). Es importante señalar que no toda la proteinuria nefrótica se acompaña del espectro clínico completo y por lo tanto las morbilidades antes mencionadas no siempre se manifiestan en conjunto, es decir, puede existir

\* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Dirección para correspondencia:  
Sergio O Hernández Ordóñez  
Luis G. Inclán No. 94-2.  
Toriello Guerra. Tlalpan D.F.  
C.P. 14050. Tel. 01 (55) 56659409.  
E-mail: soho@soho-md.com

Recibido: 25-09-08

Aceptado con modificaciones: 26-09-08

un estado de proteinuria nefrótica con albúmina sérica normal y edema imperceptible.

## Definición

El síndrome nefrótico es una entidad clínica definida por cinco características:<sup>1,2</sup>

1. Proteinuria ( $> 3.5$  g/24 h)
2. Hipoalbuminemia ( $< 3.5$  g/dL)
3. Edema
4. Hipercolesterolemia
5. Lipiduria

La proteinuria mayor a 3.5 g/24 h es el principal componente de este síndrome, sin embargo el término proteinuria nefrótica no es sinónimo de síndrome nefrótico ya que dependiendo de factores diversos como el tiempo de evolución, estado nutricional, función hepática, etc. la hipoalbuminemia y el edema pueden estar ausentes.<sup>3,4</sup> Inicialmente, la función renal se encuentra conservada y con excepción de la enfermedad de cambios mínimos ésta tiende a deteriorarse a un ritmo variable que depende del grado de proteinuria (mientras mayor ésta, el deterioro de la función renal es más rápido), el tiempo de evolución de la misma y la patología subyacente.<sup>1,3</sup>

En condiciones normales, la excreción urinaria de proteínas es menor a 150–300 mg/24 h ( $< 30$  mg/24 h de albúmina,  $< 10$  mg/24 h de proteínas de bajo peso molecular que se filtran libremente y  $< 60$  mg/24 h de proteínas tubulares [Tamm–Horsfall e inmunoglobulinas]).<sup>2,3,5</sup> Diversas situaciones *No* patológicas pueden ocasionar proteinuria «Fisiológica» que se caracteriza por ser *Transitoria* y de poca *Magnitud* (usualmente  $< 1$  g/24 h) en *Ausencia* de hipertensión y/o hematuria; tal es el caso de la proteinuria ortostática y la funcional observada durante episodios de fiebre o ejercicio intenso.<sup>2–6</sup> Por lo tanto, la proteinuria persistente mayor a 150–300 mg/24 h se considera patológica y constituye el sello distintivo del daño glomerular.<sup>5,6</sup>

## Patogenia

En la actualidad, se considera a la barrera de filtración glomerular como la membrana biológica más compleja con una impermeabilidad casi total a la al-

búmina y demás proteínas de alto peso molecular ( $> 40$  kD).<sup>2,6</sup> Tal permeabilidad selectiva para el tamaño, carga y configuración molecular es el resultado de la interacción compleja entre las células epiteliales viscerales (podocitos), los diafragmas en hendidura de éstos, la membrana basal glomerular y los glucosaminoglicanos en la superficie de las fenestras propias del endotelio vascular del capilar glomerular.<sup>6</sup> Así pues, el daño o disfunción de alguno de estos componentes da como resultado proteinuria, aun cuando el resto de la barrera de filtración se encuentre íntegra. Esto explica el por qué diferentes mecanismos de lesión glomerular en patologías muy distintas se manifiestan como proteinuria: la microangiopatía diabética o la endoteliosis de la preeclampsia, las podocitopatías que dañan específicamente a las células epiteliales viscerales, defectos genéticos del diafragma en hendidura como en el síndrome nefrótico congénito de la variedad finlandesa, y/o las patologías del colágeno que afectan la membrana basal glomerular (Enfermedad de Alport).<sup>6</sup>

La proteinuria mayor a 3.5 g/24 h es el evento desencadenante de las alteraciones descritas del síndrome nefrótico: edema, dislipidemia, estado de hipercoagulabilidad y mayor susceptibilidad a infecciones (*Figura 1*).

## Edema

El edema en el síndrome nefrótico por lo menos tiene dos mecanismos distintos. Uno atribuible a la hipoalbuminemia, que es más frecuente en niños y se asocia a un estado de «depleción de volumen plasmático» y otro en adultos donde predomina la disfunción tubular, pérdida de la natriuresis, retención de sodio y «expansión del volumen plasmático». Ambos casos se muestran en la *figura 1*. En el primer caso, la hipoalbuminemia condiciona un descenso de la presión oncótica plasmática y la consecuente fuga de líquido al intersticio, así como disminución del volumen circulante efectivo. Este «infralleno» conduce a la retención de sodio y agua mediados por la activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) y la hormona antidiurética. En vista de la baja presión oncótica del plasma sanguíneo, el agua retenida vuelve a fugarse al intersticio manteniendo así un estado constante de «depleción de volumen»,

cerrando así el círculo vicioso.<sup>7</sup> En el segundo mecanismo o del «sobrellenado» existe un estado de resistencia tubular al efecto de los péptidos natriuréticos, lo que favorece la retención de sodio con la consecuente expansión de volumen e inhibición SRAA. Esta expansión de volumen en asociación con la baja presión oncótica condiciona fuga de líquido al intersticio y la formación de edema.<sup>7</sup>

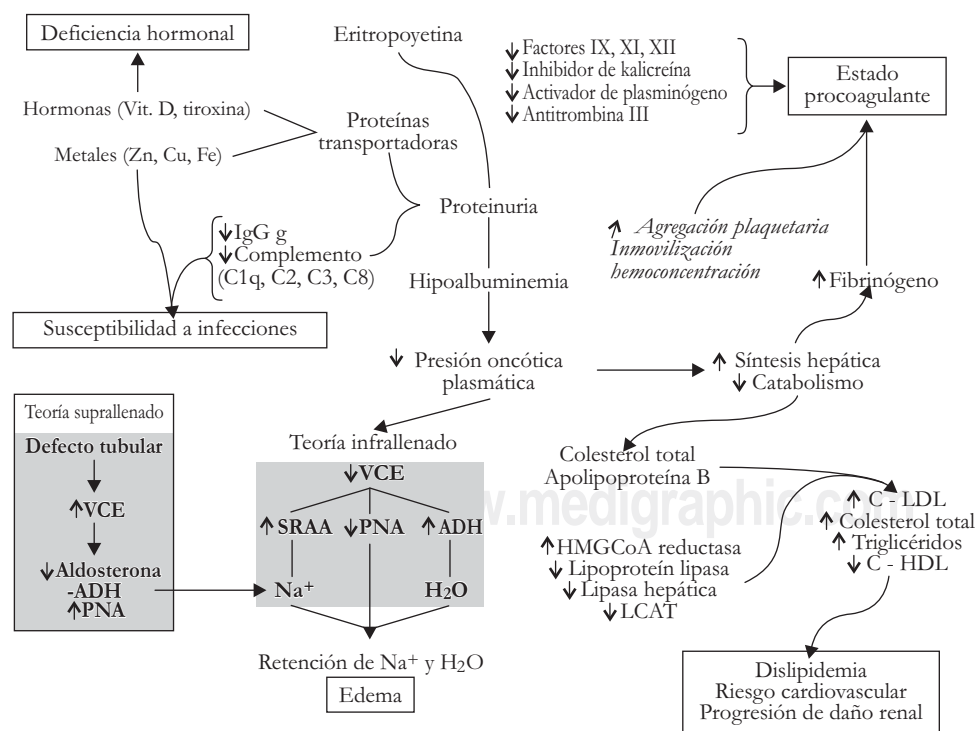
## Dislipidemia

En el síndrome nefrótico existe una depuración excesiva de diferentes proteínas plasmáticas como son las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la Lecitin Colesterol Aciltransferasa (LCAT), la cual se encuentra involucrada en la síntesis de las primeras. Además, debido al efecto de la baja presión oncótica del plasma la síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se encuentra incrementada,<sup>8</sup> lo mismo que la actividad de la 3-hidroxi, 3-metilglutaril Co A reductasa (HMGCoAr), enzima limitante en la síntesis de colesterol. Contrariamente, la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) endotelial disminuye, por lo que la tasa de degradación de VLDL y quilomicrones es mucho menor, favoreciéndose el cúmulo

de triglicéridos<sup>9</sup> (Figura 1). En la actualidad existe evidencia sobre el impacto negativo de la dislipidemia resultante no sólo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular sino también en la progresión de la enfermedad renal crónica. Así pues, hay evidencia que relaciona de manera independiente los niveles séricos de colesterol y triglicéridos con el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica.<sup>9,10</sup>

## Estado de hipercoagulabilidad

Al igual que el resto de las proteínas plasmáticas filtradas y eliminadas por vía renal, aquéllas involucradas en la cascada de la coagulación se ven también afectadas (Figura 1). Conforme evoluciona el síndrome nefrótico, se establece desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes debido a la filtración de antitrombina III y factor de von Willebrand (entre otros), así como niveles elevados de fibrinógeno (ya que éste, debido a su peso molecular, no se filtra libremente). Además, existe una mayor tendencia a la agregación plaquetaria que puede verse agravada por la hemoconcentración secundaria a la depleción de volumen (véase apartado de edema y figura 1).<sup>11</sup> En general se habla de que hasta el 10%



**Figura 1.** Patogenia del síndrome nefrótico. Las complicaciones asociadas se resaltan en negrita y se encierran en un recuadro. En itálica se describen factores independientes de la proteinuria. Los cuadros sombreados describen las teorías acerca de la formación de edema.

de los adultos y el 2% de los niños presentan un episodio de trombosis durante el curso del síndrome nefrótico, pudiendo ser tanto arterial como venosa, y se presenta con mayor frecuencia en la glomerulopatía membranosa (hasta en el 30% de los casos).<sup>1,3,12</sup> Actualmente, el único marcador que habla de un riesgo incrementado para desarrollar un evento trombótico que justifique anticoagulación profiláctica es la albúmina sérica menor a 2 g/dL.<sup>11,12</sup>

## Susceptibilidad a infecciones

La mayor susceptibilidad a infecciones tiene diversas causas. La pérdida significativa de inmunoglobulinas (principalmente IgG) y proteínas del complemento (factores B y D) limitan la opsonización y capacidad fagocítica, haciendo más frecuente los procesos infecciosos por gérmenes encapsulados, como es el caso de la peritonitis por neumococo, frecuente en la población infantil. Igualmente, la depleción de proteínas transportadoras de oligoelementos como el Fe y Zn condiciona disfunción linfocitaria. Las infecciones de tejidos blandos por estreptococo beta hemolítico son más frecuentes en adultos, principalmente en áreas con demasiado edema.<sup>1,3</sup>

## Etiología

De los síndromes glomerulares el nefrótico tiende a ser el más frecuente y en la población adulta la nefropatía diabética es con mucho la principal causa de éste.<sup>1,6</sup> Diferentes glomerulopatías primarias son responsables en la mayoría de los casos de síndrome nefrótico en población no diabética y su frecuencia varía de acuerdo al grupo etario. Así pues, la glomerulopatía membranosa tiende a ser más frecuente a partir de los 60 años y es rara en la población infantil;<sup>13</sup> por el contrario, es en este grupo etario donde la enfermedad de cambios mínimos se presenta con mayor frecuencia.<sup>1,3,14</sup> En los últimos 20 años se ha observado un aumento en el número de casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, superando incluso en frecuencia a la glomerulopatía membranosa, la cual ha seguido un comportamiento contrario.<sup>13-17</sup> Las causas más frecuentes de síndrome nefrótico primario y secundario en adultos, junto con otras menos frecuentes, se enlistan en el *cuadro I*.

## Cuadro clínico

La manifestación principal la constituye el edema. Inicialmente, éste se presenta sólo en zonas declive como en las extremidades inferiores y se extiende de manera ascendente hasta el área genital, la pared abdominal e incluso periorbitario. En casos de edema significativo se pueden observar vesículas y flictenas por cúmulo de líquido intradérmico. De igual forma, el desarrollo de ascitis produce sensación de distensión abdominal y saciedad temprana y en situaciones extremas disnea. Igualmente, puede haber derrame pleural y en casos graves edema de pulmón. Con hipoalbuminemia profunda hay compromiso del crecimiento de las uñas, lo cual se manifiesta como discretas bandas horizontales de color blanco que van de un extremo a otro de la uña (signo de Muehrcke). La dislipidemia grave del síndrome nefrótico favorece el depósito de lípidos en el área periorbitaria, lo que se denomina xantelasma.

## Diagnóstico

La evaluación inicial del paciente con síndrome nefrótico incluye diferentes estudios de laboratorio cuya finalidad es establecer una causa primaria o secundaria (enfermedad sistémica, fármacos, drogas, etc.). Como se ha mencionado ya, la proteinuria es la manifestación cardinal del síndrome nefrótico y, por tanto, el primer dato a investigar ante la sospecha diagnóstica. La recolección de orina de 24 horas constituye el estándar de oro para la evaluación cuantitativa de proteinuria;<sup>18-20</sup> desafortunadamente, con frecuencia la recolección de orina representa una molestia para el paciente y/o su cuidador y, al no ser raro encontrar especímenes mal recolectados, el médico tratante debe determinar si la muestra es adecuada o no mediante el contenido de creatinina de la muestra<sup>§</sup>. Es por esto que la determinación de pro-

§ Un método rápido para evaluar si la recolección de orina ha sido la adecuada consiste en calcular el cociente de la creatinina medida en orina de 24 h entre el resultado de la siguiente ecuación  $((140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \times 0.2) \times 0.85$  si se trata de género femenino). Un valor  $< 0.75$  y  $> 1.25$  sugiere una recolección inadecuada, por lo que su empleo para determinar proteinuria y depuración de creatinina no es recomendable.<sup>20</sup>

Cuadro I. Causas de síndrome nefrótico en adultos.

Causas frecuentes de síndrome nefrótico en adultos	
Glomerulopatías primarias	Enfermedad de cambios mínimos Glomeruloesclerosis focal y segmentaria Glomerulopatía membranosa
Glomerulopatías secundarias	Glomerulonefritis membranoproliferativa Diabetes mellitus, amiloidosis Crioglobulinemia (infección crónica por hepatitis viral B y C)
Otras causas de síndrome nefrótico en adultos	
Fármacos	AINE's, sales de oro, mercurio, litio, bismuto, plata, penicilamina, probenecid, captopril, pamidronato, rifampicina, heroína
Enfermedades autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, Púrpura de Henoch – Schönlein, vasculitis sistémicas
Patología obstétrica	Preeclampsia o asociada al embarazo
Infecciones	VIH, glomerulonefritis postestreptocócica
Sx. hereditarios	Síndrome de Alport, enfermedad de Fabry, GS F y S familiar, anemia de células falciformes, síndrome nefrótico congénito
Otras patologías	CUCI, sarcoidosis, amiloidosis, reflujo vesicoureteral, necrosis papilar, obesidad mórbida, nefropatía crónica del injerto renal

\* AINE's: antiinflamatorios no esteroideos, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, GS F y S: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica.

teinuria y creatinuria en una muestra aislada o índice proteinuria/creatinuria constituye un marcador útil (pero no sustituto) para cuantificar la proteinuria con una confiabilidad cercana a la recolección de 24 horas.<sup>19,20</sup> El análisis microscópico del sedimento urinario de un paciente con síndrome nefrótico puro se caracteriza por la presencia de cuerpos «ovales» o gotas de grasa propios de la lipiduria. La intensidad de la hipoalbuminemia varía en función de la capacidad sintética del hígado y su estado nutricional, de tal forma que no es raro encontrar pacientes con albúmina sérica normal o ligeramente baja en etapas tempranas.<sup>4</sup> A medida que la magnitud de proteinuria incrementa, la dislipidemia tiende a empeorar. El perfil lipídico resultante se caracteriza por un incremento de colesterol total, principalmente a expensas de LDL, hipertrigliceridemia con aumento de IDL y VLDL, y niveles reducidos de HDL.

Dependiendo de la presentación clínica y antecedentes médicos, otros estudios complementarios de-

berán ser solicitados, como la determinación de anticuerpos antinucleares, ANCA's, medición de niveles de complemento, serología para hepatitis viral y VIH, electroforesis de proteínas, etc.

La biopsia renal se reserva para pacientes con síndrome nefrótico de causa no precisada y de reciente inicio. En la gran mayoría de los casos, esto es suficiente para distinguir entre una glomerulopatía primaria o secundaria y definir el tratamiento adecuado. Igualmente, de acuerdo a los hallazgos histopatológicos, es posible establecer el pronóstico de la función renal.

Los especímenes obtenidos son procesados para su análisis por microscopía de luz e inmunofluorescencia y, dependiendo de la sospecha diagnóstica, microscopía electrónica.<sup>21</sup>

## Tratamiento sintomático

Como se ha mencionado ya, en la patogenia de la producción del edema no sólo se encuentra la

hipoalbuminemia sino también la retención de sodio y agua; por lo tanto, la restricción dietética de sal es un punto fundamental (menos de 3 g de NaCl en 24 h).<sup>4</sup> Para edema de grado leve, el empleo de diuréticos «leves» como las tiazidas es más que suficiente y en casos de edema moderado – grave (ascitis, anasarca) los diuréticos de asa (furosemida o bumetanida), cada 12–8 horas, son considerados como de primera elección. Para casos refractarios se puede lograr una inhibición completa de la reabsorción tubular distal de sodio mediante la combinación de tiazida y diurético de asa. Una vez iniciado el tratamiento, es importante evaluar los niveles de electrolitos séricos y evitar la depleción abrupta de volumen que condicione daño renal agudo, en cuyo caso la suspensión del diurético y reposición de volumen generalmente es suficiente.<sup>4</sup>

Debido al incremento en el riesgo cardiovascular, la dislipidemia siempre deberá ser tratada de acuerdo a los lineamientos ya conocidos, incluyendo modificación de la dieta y tratamiento farmacológico con estatinas, fibratos y/o resinas (colestiramina o colestipol).<sup>22</sup>

Actualmente NO se recomienda la anticoagulación profiláctica de rutina en el síndrome nefrótico; en su lugar, una evaluación «individualizada» principalmente en casos de hipoalbuminemia grave (< 2.0-2.5 g/dL), con pacientes que presentan diagnóstico de glomerulopatía membranosa o cuentan con factores de riesgo (vg. inmovilidad), siempre y cuando no exista contraindicación para la administración de anticoagulantes orales. El tratamiento deberá continuarse hasta lograr la remisión del síndrome nefrótico.<sup>12</sup>

Como se ha mencionado ya, el grado de proteinuria correlaciona de manera directa con el ritmo de progresión de daño renal,<sup>23</sup> por lo que una de las principales metas del tratamiento consiste en la reducción «sintomática» de ésta, la cual comienza con la restricción dietética de proteínas a razón de 1–0.6 g/kg/d dependiendo de la función renal.<sup>24</sup> En la actualidad, existen diferentes ensayos clínicos que respaldan el tratamiento farmacológico con inhibidores de

la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA's). Esto ha dado origen al concepto de «bloqueo dual» del SRAA ya que la combinación de ambos grupos de fármacos produce mejores resultados que la monoterapia.<sup>23</sup> Sin embargo, se recomienda su empleo con precaución e incluso su suspensión en caso de que el potasio sérico se encuentre mayor a 5.3–5.5 mEq/L, principalmente por el riesgo de desarrollar o agravar la hiperkalemia. Igualmente se recomienda su suspensión en caso de que se presente una elevación de la creatinina sérica mayor al 30%, ya que ambos grupos de fármacos disminuyen la resistencia de la arteriola eferente, la presión hidrostática y tasa de filtración glomerular. En todo caso, estas alteraciones tienden a ser transitorias y desaparecen una vez suspendido el fármaco en cuestión.<sup>23,25</sup>

La respuesta terapéutica (reducción de la proteinuria) se observa en promedio a los 2 meses de iniciado el tratamiento, aunque puede retrasarse hasta los 6–8 meses.<sup>25</sup>

## Tratamiento específico

Como ha quedado en claro, existen diversas causas de síndrome nefrótico que requieren tratamientos diferentes. En el caso de las glomerulopatías primarias, por ejemplo, se requiere del empleo de una combinación de esteroides (prednisona o metilprednisolona) e inmunosupresores (azatioprina, mofetil micofenolato, inhibidores de calcineurina, etc.) por periodos largos; la infección crónica por virus de la hepatitis «C», el tratamiento indicado de la administración de interferón alfa y ribavirina. Igualmente, cuando la causa es la exposición a fármacos (sales de oro, probenecid, pamidronato, etc.) parte del tratamiento consiste en su retiro.

En todo caso, el abordaje del síndrome nefrótico de reciente inicio requiere de la intervención pronta de un equipo médico especializado (medicina interna, nefrología, nutrición) para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que evite el desarrollo de complicaciones crónicas y de enfermedad renal crónica.

## Bibliografía

1. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(17): 1202-1211.
2. Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35(5): 755-765.
3. Feehally J, Floege J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia, Mosby Elsevier. 2007.
4. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 1987; 31(6): 1368-1376.
5. Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. *South Med J* 2004; 97(10): 969-979.
6. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88(2): 451-487.
7. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York. McGraw-Hill. 2001.
8. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, Noguchi T, Tanaka T, Kamada T, Ueda N. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992; 263(2 Pt 1): C397-404.
9. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): S145-7.
10. Ordóñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 638-642.
11. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46(2): 287-296.
12. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2221-2225.
13. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20(3): 268-287.
14. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 878-883.
15. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Spanish registry of glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1594-1602.
16. Schena FP. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3): 418-426.
17. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Bergstralh EJ, Rohlinger A, Fervenza FC. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3): 483-487.
18. Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clin Chim Acta* 2004; 350(1-2): 35-39.
19. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 8-14.
20. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3217-3232.
21. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 826-836.
22. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
23. Fernández-Juárez G, Barrio V, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Praga M, Luño J. Dual blockade of the renin-angiotensin system in the progression of renal disease: the need for more clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12 Suppl 3): S250-4.
24. National Kidney Foundation. NKF – KDOQI Guidelines. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm)
25. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 256-262.