

HOSPITAL PEDIATRICO PROVINCIAL DOCENTE "WILLIAM SOLER"

## *Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño nefrótico*

Por los Dres.:

SANDALIO DURÁN,\* OSIRIS CUBERO,\*\*  
JUAN R. LLAPUR,\*\*\* JUAN AGUILAR\*\*\*\*

Durán, S. et al. *Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño nefrótico*. Rev Cub Ped 47: 6, 1975.

Se presenta el caso de un niño de 13 años de edad, portador de un síndrome nefrótico con lesión histológica de glomeruloesclerosis focal, que no respondió a los esteroides ni a la ciclofosfamida; falleció por insuficiencia renal, después de practicársele 16 diálisis peritoneales. En la necropsia se encontró una atrofia testicular atribuible al uso de la ciclofosfamida. Se revisa al respecto, en la literatura médica.

### INTRODUCCION

Los citostáticos, que en un principio eran utilizados solamente en el tratamiento de las enfermedades malignas y en los trasplantes<sup>1</sup> han comenzado a utilizarse en distintas glomerulopatías y, principalmente, en el síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente del adulto y del niño. Numerosos trabajos han demostrado que

la azatioprina no tiene efectos beneficiosos en esta entidad, que se comporta al igual que un placebo,<sup>2,3</sup> y que raramente consigue la desaparición de la proteinuria.<sup>4</sup> Los que han utilizado esta droga, el clorambucil y la 6-mercaptopurina<sup>4</sup> tampoco han obtenido buenos resultados.

*Callis*<sup>5</sup> continúa utilizando el clorambucil y la ciclofosfamida, pero esta última ha sido recomendada en los síndromes nefróticos corticorresistentes y corticodependientes<sup>1,6,7</sup> y se han obtenido resultados satisfactorios con su utilización.<sup>5,9,10</sup>

*Fairley y colaboradores*,<sup>11</sup> después de comprobar la aparición de esterilidad en uno de sus pacientes que había recibido tratamiento con la droga, realizaron un estudio de líquido seminal en 31 pacientes adultos que habían recibido el medicamento a razón de 50 a 100 mg por día, y demostraron que el conteo espermático caía a cero después de 4 meses de tratamiento,

\* Especialista de primer grado en pediatría. Instructor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana, servicio de nefrología, hospital "William Soler", San Francisco 10 112, Altahabana, Habana 8.

\*\* Especialista de primer grado en anatomía patológica. Jefe del departamento de anatomía patológica, hospital "William Soler", San Francisco 10 112, Altahabana, La Habana 8.

\*\*\* Especialista de primer grado en pediatría, hospital "William Soler", San Francisco 10 112, Altahabana, La Habana 8.

\*\*\*\* Residente de pediatría, hospital "William Soler", San Francisco 10 112, Altahabana, Habana 8.

y que todos los pacientes que habían sido tratados por 6 meses o más, mostraban azoospermia. Estos autores hicieron biopsia testicular a 5 pacientes cuyas edades oscilaban entre 24 y 41 años; de los 5, a 3 se les había suprimido la ciclofosfamida 1, 12 y 15 meses antes, y los otros 2 estaban con tratamiento; en los pacientes que estaban recibiendo la droga en el momento de la biopsia, y en el que había sido suspendido el tratamiento 1 mes antes, no se encontró espermatogénesis. En el paciente que había dejado de tomar la droga 12 meses antes, solamente se encontraron espermatogonias ocasionales y la mayoría de los túbulos testiculares contenían solamente células de Sertoli; y en el paciente que estaba sin tratamiento 15 meses antes de practicarse la biopsia, se encontró espermatogénesis y el líquido seminal mostraba 10 000 espermatozoides por ml, de los cuales, sólo el 20% eran móviles, aunque su esposa se embarazó en este período.

*Cameron y Ogg*<sup>12</sup> refieren una paciente que se embarazó durante el tratamiento con ciclofosfamida, y de las 15 mujeres tratadas con esta droga, a razón de 3 mg/kg/día durante 12 a 52 semanas, al suspender el tratamiento en 11 de ellas, volvieron a menstruar normalmente entre los 5 y 12 meses. Estos autores sostienen que el ovario es más resistente a la ciclofosfamida que el epitelio germinal testicular.

*Feng y colaboradores*<sup>13</sup> señalan que 6 de 8 mujeres presentaron trastornos menstruales al tomar ciclofosfamida, y 2 presentaron amenorrea; 1 de las restantes parió un niño normal.

*Kumar y colaboradores*<sup>14</sup> dan a conocer los resultados de 8 biopsias testiculares en hombres entre 17-48 años, que habían recibido ciclofosfamida por padecer síndrome nefrótico, a razón de 3 mg/kg/día, aunque se ajustó la dosis al presentar leucopenia.

En 6 de los pacientes, los túbulos seminíferos sólo contenían células de Sertoli, y los espermatozoos estaban ausentes; aparentemente, sus células precursoras habían desaparecido. En los otros 2 pacientes en los que se practicó biopsia a los 10 y 28 meses de suspendido el tratamiento era evidente la regeneración tubular; no sucedió así en uno al que se le realizó biopsia después de 14 meses sin tratamiento.

*Qureshi y colaboradores*<sup>15</sup> estudiaron 14 pacientes adultos que habían recibido ciclofosfamida entre 16 y 500 días y encontraron azoospermia u oligospermia con o sin espermatozoides atípicos. Los pacientes que presentaban oligospermia menos marcada habían abandonado el tratamiento 18 y 36 meses antes, por lo que sugieren que la espermatogénesis puede mejorar pocos años después de cesar la terapéutica.

Se han hecho algunos estudios en niños, en los que no se ha podido demostrar nada al respecto,<sup>16</sup> pero ya *Spitzer*<sup>17</sup> hace referencia a un caso dado a conocer por *Miller y colaboradores*, de transformación fibroblástica de los ovarios en una niña tratada con ciclofosfamida durante 1 año.

*Hyman y Gilbert* en 1972,<sup>18</sup> son los primeros en informar datos concluyentes sobre un niño de 6 años de edad con síndrome nefrótico secundario a enfermedad de Hodgkin que recibió ciclofosfamida durante 3 meses, a razón de 3 mg/kg/día; se logró la remisión del síndrome nefrótico que se había hecho resistente a los esteroideos, y al fallecer 2 meses después por el linfoma, se encontraron testículos muy reducidos de tamaño y llamaba la atención la notable atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

*Delgado y colaboradores* en 1974<sup>19</sup> informan sobre un niño de 11 años y 5 meses que presentaba un síndrome nefrótico con daño mínimo histológico, resistente a la corticoterapia, por lo que se le administró

ciclofosfamida durante 8 meses a la dosis de 1 mg/kg/día; el tratamiento fue suspendido durante 2 meses y se reinició por 5 meses más a razón de 1,5 mg/kg/día, con lo que se pudo constatar disminución bilateral del volumen de los testículos, motivo por el que se practicó biopsia. Se concluye el estudio como una atrofia testicular por el empleo de la ciclofosfamida.

*Delgado y colaboradores*<sup>19</sup> señalan que éste es el segundo caso en la literatura pediátrica mundial, siendo *Hyman y Gilbert*<sup>18</sup> los primeros en dar a conocer un caso pediátrico.

Nosotros hemos considerado de interés informar este caso con imagen histológica similar, que basándonos en lo encontrado en dicha literatura, y lo afirmado por los autores españoles,<sup>19</sup> sería el tercer caso pediátrico en la literatura mundial.

#### MATERIAL Y METODO

El niño M. L. M., H. C. 234739, de la raza mestiza y sexo masculino, procedente

de Baracoa, Oriente, se le inició un síndrome nefrótico a los 12 años y 3 meses de edad y después de 5 meses de tratamiento con esteroides, sin lograrse remisión de su cuadro clínico-humoral, es enviado a nuestro centro. Ingresa a los 12 años y 8 meses con edema generalizado, proteinuria marcada y cuadro humoral de síndrome nefrótico.

Se practicó biopsia renal percutánea, y se clasificó histológicamente como una glomeruloesclerosis focal, (figura 1), por lo que se comienza tratamiento con prednisona en dosis de 60 mg diarios por metro cuadrado de superficie corporal. Sin obtenerse mejoría, a los 38 días de tratamiento esteroideo, se impone tratamiento con ciclofosfamida. En estos momentos su peso real es de 35 kg. El tratamiento con ciclofosfamida es necesario interrumpirlo en varias ocasiones por leucopenia, piodermatitis, bronconeumonía y osteomielitis de una costilla, motivo por el que recibió la droga durante 146 días en total; 70 días a razón



Figura 1. Glomeruloesclerosis focal (coloración de Mallory x 450).

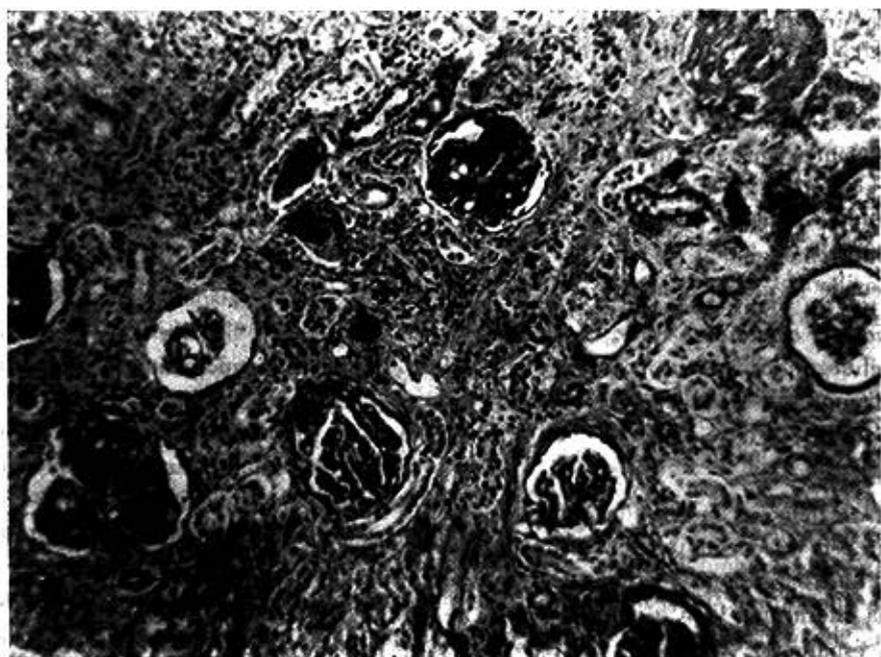


Figura 2. Glomerulonefritis crónica avanzada (coloración de Schiff x 100).

de 150 mg diarios y 76 días a 100 mg diarios (4,3 y 2,8 mg/kg/día, respectivamente); se le administró una dosis total de 17 500 mg, igual a 500 mg/kg como dosis total, sin obtenerse mejoría de su proteinuria y de su cuadro humoral, hasta evolucionar a la insuficiencia renal, por lo que a los 10 meses de ingresado se suspende el tratamiento y es necesario comenzar a practicar diálisis peritoneales. Se realizaron 16 diálisis, y los 2 últimos intentos resultaron infructuosos por haberse "tabicado" el peritoneo; fallece de insuficiencia renal a los 13 años 10 meses de edad.

En el estudio necrópsico se encontró una glomerulonefritis crónica avanzada (figura 2).

#### *Estudio del testículo*

Macroscópicamente ambos testículos presentaron una forma conservada y disminución de su volumen.

Se fijaron en formol al 12%, dos horas después del fallecimiento.

Una vez fueron pesados sin el epididimo y medidos en sus diámetros mayores, sin considerar la albuginea.

Varios fragmentos se incluyeron en parafina, cortados a 6 micras y practicadas las coloraciones de hematoxilina y eosina, van Giesson, Mallory, Gallego y aldehído fuchina para fibras elásticas, PAS, Hale, Feulgen, hematoxilina fosfotúngstica, cristal violeta y rojo congo con examen de luz polarizada.

Se midieron con un ocular micrométrico 25 túbulos cortados transversalmente, con la membrana basal y sin ésta, y 10 membranas basales aisladas. Se calculó el volumen aproximado testicular según la fórmula  $0,5236 D1 D2 D3$ ,<sup>20</sup> y se efectuó un análisis volumétrico, por conteo de puntos, para lo que se utilizó un ocular integrador y un objetivo por 40, según Dun-

mill.<sup>21</sup> y se contó 1000 puntos para un error menor de 0,05.

Se tomaron como elementos de comparación el testículo de un paciente de 13 años de edad, asmático, fallecido en paro cardiorrespiratorio (caso A) y un niño de 14 años, fallecido en insuficiencia renal aguda (caso B); se valoraron los aspectos histológicos según *Sniffen*<sup>22</sup> y *Mancini*;<sup>23</sup> asimismo se midió el diámetro tubular, volumen tubular, peso y dimensiones en el caso A.

El estudio microscópico demostró una imagen uniforme en todos los cortes examinados (figuras 3 y 4). Los aspectos microscópicos más notables fueron: el aumento del espesor de membrana basal, que se observa como una banda ancha de 6,3 micras de espesor promedio situado entre los núcleos fibroblásticos periféricos al túbulo y el epitelio tubular. Esta membrana se tiñe en rosado con la hematoxilina y eosina, rojo con el van Giesson y azul con la tricrómica de Mallory y está constituida por fibrillas colágenas onduladas y finas, incluidas en una matriz, Hale positiva y PAS negativa. Las coloraciones de Gallego y aldehído fuchina para fibras elásticas dieron resultados negativos. La coloración con cristal violeta para amiloide fue negativa.

El epitelio tubular está constituido por células ovoides de 6 por 3 micras de núcleo con una cromatina densa dispuesto en una sola hilera; no se observa luz tubular. No se precisan células con los caracteres morfológicos típicos de espermatogonias.

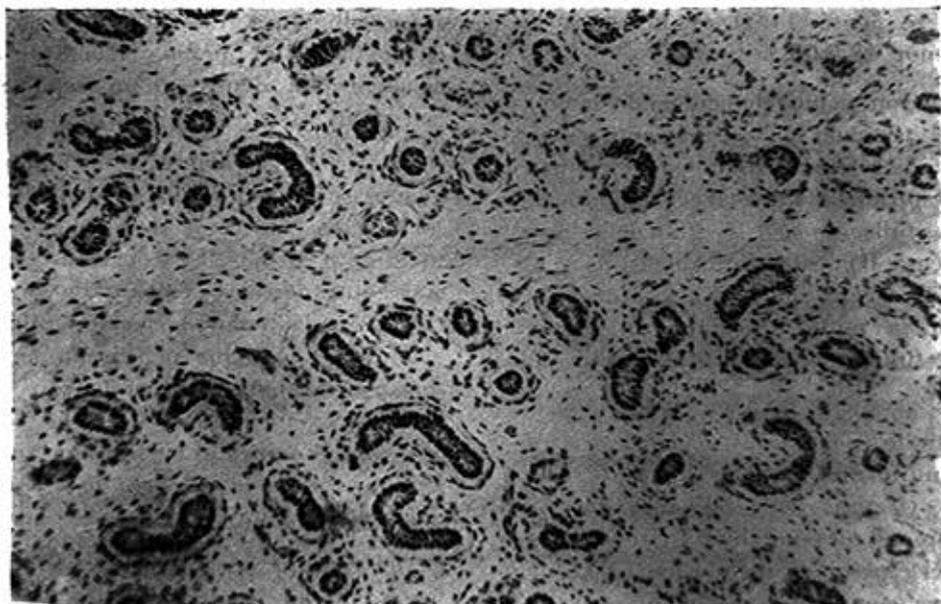
El intersticio está formado por abundantes fibrillas colágenas ondulares y entrelazadas que se tiñen de azul por el Mallory. Entre las mismas están presentes fibroblastos, con escaso citoplasma, y se aprecian escasas células con el citoplasma ligeramente vacuolado; otras con gránulos PAS positivo.

La albuginea de un espesor variable entre 729 y 432 micras presenta un aspecto colagenizado, denso en su capa externa, con pocos vasos en su capa interna.

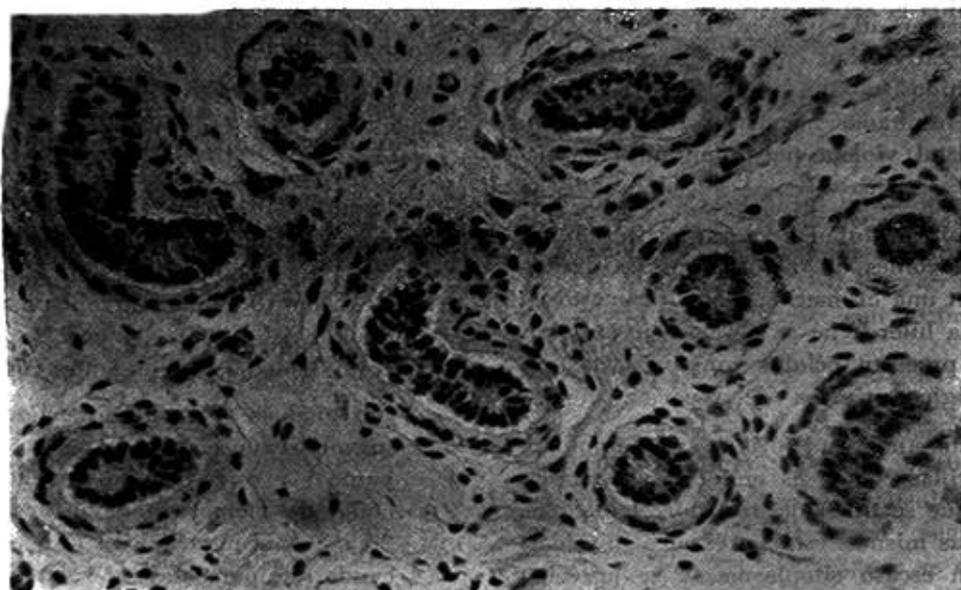
Las arteriolas muestran en algunos segmentos sus paredes aumentadas de espesor, hialinizadas, de color rosado por la hematoxilina y eosina, PAS positiva, con depósitos intramurales focales de lípidos y calcio. En las coloraciones con rojo congo, examinadas con luz polarizada no se observó dicroísmo. Estas alteraciones vasculares no se aprecian en los vasos del hilio, o en la albuginea. El epidídimo, conducto deferente y vasos del cordón no presentan alteraciones notables.

Del estudio morfométrico se obtuvieron los siguientes resultados:

- El peso, sin el epidídimo fue de 1 550 y 1 250 mg. Los diámetros mayores sin tomar en consideración la albuginea midieron 17 x 12 x 11 mm y 16 x 11 x 10 mm. Aplicando la fórmula  $0,5236 D1 D2 y D3$ , su volumen es de 1174,96 y 921,54 mm<sup>3</sup>.
- La medición de 25 túbulos cortados transversalmente dio una media de 44,6 micras, con una desviación estándar de 3,1, con un rango entre 51 y 39 micras; sin la membrana basal su diámetro medio es de 32,1 micras y un rango entre 27 y 36 micras. La medición de la membrana basal en 10 túbulos arrojó un promedio de 6,3 micras, lo cual se corresponde con los valores antes referidos.
- Los análisis volumétricos del testículo mayor, según el método del conteo de puntos, arroja que los túbulos, incluida la membrana basal, ocupan el 26,5%, y el intersticio el 73,5%. Aplicando este porcentaje al volumen total calculado, el volumen tubular es de 311,36 mm<sup>3</sup> y el del intersticio de 863,59 mm<sup>3</sup>.



*Figura 3. Atrofia testicular (coloración hematoxilina y eosina x 80). (Ver texto)*



*Figura 4. Atrofia testicular (coloración hematoxilina y eosina x 200). (Ver texto).*

El estudio de los pacientes tomados como control demostró una imagen histológica adecuada para la edad, membranas basales finas y el intersticio escaso, en el cual se observan células de Leydig. La medición y morfología del caso A, paciente de 13 años, fue un peso testicular sin el epidídimo de 12,7 g, sus diámetros mayores 33 x 24 x 23 mm, su volumen de 9537,9 mm<sup>3</sup>, del cual el 79,4% está constituido por túbulos que muestran un diámetro promedio de 211,8 micras.

En el caso B, paciente de 14 años, los túbulos ocupan el 73% del volumen testicular con un diámetro promedio de 159 micras.

#### COMENTARIOS

A pesar de ser el síndrome nefrótico un cuadro clínico que se presenta frecuentemente en el niño, y utilizarse la ciclofosfamida en pediatría con relativa frecuencia, son pocos los estudios publicados sobre el efecto de la droga sobre las gónadas en esta primera etapa de la vida. Estimamos que ello obedece a la facilidad del estudio en el adulto, donde el espermatograma y el ciclo menstrual pueden ser fácilmente estudiados, tanto en un sexo como en el otro; para su estudio en el niño lo más útil sería la biopsia testicular, como lo demuestra el caso informado por *Delgado y colaboradores*,<sup>19</sup> o los estudios necrópsicos de los casos fatales como el dado a conocer por *Hyman y Gilbert*<sup>23</sup> y el nuestro.

Nuestro paciente fue clasificado como de padecer un síndrome nefrótico con lesión histológica de glomerulosclerosis focal, según los criterios del Estudio Cooperativo Internacional del Riñón en el Niño, y no respondió a los esteroides, al igual que la mayoría de los pacientes cuyos casos se han informado en ese mismo estudio por *Churg, Habib y White*.<sup>24</sup>

Coincidiendo con lo señalado por *Brodahl*,<sup>1</sup> *Hyman y Burkholder*<sup>25</sup> no respondió a la ciclofosfamida y falleció en insuficiencia renal crónica.

La dosis utilizada en nuestro paciente fue elevada al relacionarla con los casos de enfermos con atrofia testicular, informados anteriormente: 2 mg/kg/día en el caso de *Hyman y Gilbert*<sup>23</sup> y 1 mg y 1,5 mg diarios, por kg de peso en el caso de *Delgado y colaboradores*,<sup>19</sup> aunque al considerar la dosis en su totalidad, teniendo en cuenta el peso, se observa que nuestro paciente recibió 500 mg/kg de peso como dosis total, y los anteriores 180 y 465 mg como dosis total por kg de peso, aproximadamente.

La dosis elevada o la administración prolongada de la droga pudiera tener relación con la lesión testicular, pero los casos dados a conocer por *Kumar*<sup>14</sup> en el adulto, recibieron dosis que pueden considerarse poco elevadas.

*Spitzer*<sup>17</sup> señala que los pacientes que recidivan con frecuencia, se convierten en corticodependientes, según varios investigadores, y se benefician con la ciclofosfamida por controlar la proteinuria y retrasar significativamente el tiempo de recidivas, pacientes que el diagnóstico histológico corresponde, por lo general, a un daño mínimo, pero lamentablemente no se ha podido probar un efecto similar en los enfermos con diversas formas de enfermedad glomerular progresiva.

*Brodahl*<sup>1</sup> refiere que en los pacientes con alteraciones estructurales más intensas, que casi siempre se caracterizan por la corticoides-resistencia, apenas ejercería efectos la ciclofosfamida.

*Spitzer*,<sup>17</sup> con pesimismo, plantea que la cuestión que necesita indagarse mejor es el precio que se pagaría por este beneficio definido pero tal vez limitado.

El estudio anatómico, macro, microscópico y morfométrico de nuestro enfermo, demostró los aspectos clásicos de la atrofia testicular, y es semejante a los casos pediátricos reportados anteriormente.<sup>25,26</sup> El volumen del órgano está muy por debajo del promedio de 5 cm<sup>3</sup> establecido para los 13 años en un estudio clínico realizado por Rundle y Sylvester;<sup>26</sup> y por debajo del décimo percentil para su edad, según Grumbach.<sup>27</sup>

El aumento del tejido intersticial, y la reducción de la masa tubular a la tercera parte del volumen tubular en los pacientes controles, indica la gravedad del proceso; y la ausencia de células con el aspecto morfológico de gonias, hacen plantear la

posibilidad de una esterilidad futura en caso de que el paciente hubiera sobrevivido.

Nuestro caso puede considerarse, sin dudas, entre los pacientes con lesión glomerular progresiva, pero esta droga, actualmente, es necesario utilizarla en pacientes con lesiones glomerulares mínimas, si éstos hacen recaídas frecuentes, por lo que estimamos debe utilizarse con un criterio bien definido de su necesidad, en relación con la respuesta a los esteroides, tener en cuenta la lesión histológica y por un período no mayor de 90 días, o seguir las recomendaciones de Spitzer, Gordillo, Houston y Travis en 1971.<sup>28</sup>

#### SUMMARY

Durán, S. et al. *Testicular atrophy due to cyclophosphamide in a child with nephrotic syndrome*. Rev Cub Ped 47: 6, 1975.

A 13-year-old boy with nephrotic syndrome and histologically proven focal glomerulosclerosis who did not respond neither to steroids nor to cyclophosphamide is presented. He died as result of renal failure after being submitted to 16 peritoneal dialyses. A testicular atrophy maybe as result of the use of cyclophosphamide was found at necropsy. Medical literature is reviewed.

#### RESUME

Durán, S. et al. *Atrophie testiculaire par cyclophosphamide chez un enfant avec syndrome néphrotique*. Rev Cub Ped 47: 6, 1975.

A propos d'un enfant âgé de 13 ans porteur d'un syndrome néphrotique avec lésion histologique de glomérulosclérose focale, lequel ne répondit ni aux stéroïdes ni à la cyclophosphamide; il es morte d'insuffisance rénale, après réalisation de 16 dialyses péritonéales. Dans la nécropsie on a trouvé une atrophie testiculaire attribuable à l'usage de la cyclophosphamide. On révisé la littérature médicale à ce propos.

#### РЕЗЮМЕ

Дуран С., и др. Тестикулярная атрофия после применения циклофосфамида у одного ребенка страдавший нефротическим синдромом. Rev Cub Ped 47:6,1975.

Представляется случай одного ребенка 13 лет, страдавший от нефротического синдрома гистологическим повреждением очагового гломерулосклероза, не отвечающий к стероидам ни циклофосфамидам; умер в следствии почечной недостаточности, после проведения 16 перитонеальных диализов. При некропсии обнаруживали тестикулярную атрофию, что зависит от применения циклофосфамида. Рассматривается медицинскую литературу.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brodehl, J. Immunosuppressive behandlung des nephrotischen syndroms im kindesalter: *Monatsschr Kinderheilkd* 6: 223, 1972.
2. Abramowicz, M. et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 959, 1970.
3. Arneil, G. G. The nephrotic syndrome. *Ped Clin North Am* 2: 547, 1971.
4. Linneweh, F. Tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Prog Pediatr Pueric* 1: 130, 1970.
5. Callis, L. et al. Resultados terapéuticos en 103 casos de síndrome nefrótico en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 29: 841, 1973.
6. Oschlen, D. et al. Tratamiento del síndrome nefrótico resistente a los esteroides. *Rev Clin Esp* 3: 311, 1969.
7. Arneil, G. C. Management of the nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 43: 257, 1968.
8. Barrat, T. M. y J. F. Soothill. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 479, 1970.
9. McDonald, J. et al. Long-term assesement of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 2: 980, 1974.
10. West, C. D. et al. Effect of cyclophosphamide on lipid nephrosis in human an aminonucleoside nephrosis in the rat. *J Pediatr* 68: 516, 1966.
11. Fairley, K. F. et al. Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1972.
12. Cameron, J. S. y C. S. Ogg. Sterility and cyclophosphamide. *Lancet* 1: 1174, 1972.
13. Feng, P. H. et al. Cyclophosphamide and infertility. *Lancet* 1: 840, 1972.
14. Kumar, R. et al. Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet* 1: 1212, 1972.
15. Qureshi, M. S. et al. Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet* 2: 1290, 1972.
16. De Grott, C. et al. Cyclophosphamide and the prepuberal gonad: A negative report. *J Pediatr* 1: 123, 1974.
17. Spitzer, A. Cyclophosphamide in the treatment of the nephrotic syndrome in childhood. *Pediatrics* 50: 538, 1972.
18. Hyman, L. R. y E. N. Gilbert. Testicular atrophy in a prepubescent male after cyclophosphamide therapy. *Lancet* 2: 126, 1972.
19. Delgado, A. et al. Atrofia testicular por el uso de ciclofosfamida en un niño afecto de síndrome nefrótico. *Rev Esp Pediatr* 30: 177, 1974.
20. Ahmad, K. N. et al. Estimation of the volume of Leydig cells in man: *Lancet* 2: 461, 1969.
21. Dunnill, M. S. Quantitative methods in histology. Recent Advances Clinic Pathology. Editado por Dyke S. C. pag. 401, London J. and A. Churchill, LTD, 1968.
22. Snijfen, R. C. The testis: the normal testis: *Arch Pathol* 50: 259, 1950.
23. Mancini, R. Bases histofisiológicas de la función testicular. En: *Testículo Humano*, pág. 11, Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1968.
24. Churg, J. et al. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1: 1299, 1970.
25. Hyman, L. R. y P. M. Burkholder. Focal sclerosing glomerulonephritis with hialinosis: *J Pediatr* 50: 598, 1972.
26. Rundle, A. T. y P. E. Sylvester. Measurement of testicular volume. *Arch Dis Child* 37: 514, 1962.
27. Grumbach, M. M. El aparato reproductor: Consideraciones anatómicas y fisiológicas. En: *Bases biológicas en la práctica pediátrica*. Cooke, R. E. Vol. 2, pág. 1471, Ed. Salvat, Barcelona, 1970.
28. Spitzer, A. et al. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 423, 1974.

Recibido el trabajo: Mayo 27, 1975.