

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Ciclofosfamida en el síndrome nefrótico

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN,* JULIO LOPEZ,* JUAN AGUILAR,*
JUAN R LLAPUR,* OSIRIS CUBERO**

Duran, S et al. *Ciclofosfamida en el síndrome nefrótico*. Rev Cub Ped 48: 5. 1976.

Se hace el análisis retrospectivo del resultado del tratamiento con ciclofosfamida en 33 niños portadores de síndrome nefrótico. Los pacientes que recibieron este tratamiento presentaban corticorresistencia o recaídas frecuentes. Se observó que 12 de estos niños presentaban daño histico mínimo, y los 21 restantes, distintas alteraciones glomerulares. Los pacientes con daño histico mínimo evolucionaron bien con esta droga, y los periodos entre una y otra recaída se prolongaron considerablemente en la mayoría de ellos. En los pacientes con glomeruloesclerosis focal, la ciclofosfamida no fue tan efectiva. El resto de los pacientes con otros tipos de lesiones proliferativas evolucionaron en forma muy parecida a los portadores de lesión mínima, después de un corto periodo de seguimiento. Los portadores de glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa, no se beneficiaron con el tratamiento.

INTRODUCCION

La ciclofosfamida, 1-bis (2-cloroetil) amino-1-oxo-2-aza-5-oxofosforidina, está constituida por cristales de monohidrato, con un punto de fusión de 41 a 45 grados centígrados, soluble en agua, 1:25 aproximadamente, poco soluble en alcohol, benceno y tetracloruro de carbono. Es un agente alquilante que obra por la ruptura *in vivo* de enlace de fósforo y nitrógeno por la acción de las fosfamididas. Esto permite la ionización de los cloros en los grupos de cloroetilo, que producen un agente alquilante activo. Puesto que las fosfamididas se encuentran en

tejidos enfermos en cantidades superiores a las que existen en el tejido normal; la ciclofosfamida es más tóxica para las células neoplásicas que para las células normales del organismo.¹

Esta droga fue sintetizada por *Arnold y Bourseaux* en 1958.²

El uso de los agentes citotóxicos en el tratamiento de las enfermedades renales fue informado por primera vez en 1949 por *Chasis y colaboradores* quienes utilizaron la mostaza nitrogenada en el tratamiento de adultos con glomerulonefritis crónica.

En 1952, *Kelly y Panos*³ utilizaron la mostaza nitrogenada en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico, y *Taylor*⁴ en adultos con glomerulonefritis crónica.

Siguieron otros informes del uso de la mostaza nitrogenada,^{5,6} pero los este-

* Medico del servicio de nefrología del hospital infantil docente "William Soler", La Habana

** Jefe del departamento de anatomía patológica del hospital infantil docente "William Soler".

roides fueron aceptados ampliamente en el tratamiento de estos pacientes, y estas drogas fueron desplazadas por ellos en el tratamiento de las glomerulopatías.⁷

Según *White y colaboradores*⁸ los esteroides fracasan en hacer remisión completa en el 35% de los niños nefróticos, aproximadamente.

Como los esteroides tendrían posibilidades de éxito en aquellos casos de alteraciones mínimas histológicas, y dado que en la patogénesis de estas enfermedades se concede importancia a los procesos inmunológicos, ha sido lógica la búsqueda de otros medicamentos "inmunosupresivos"; también se realizaron ensayos, en el síndrome nefrótico corticorresistente, con una serie de sustancias que sus indicaciones eran para las enfermedades malignas y los trasplantes renales;⁹ el primero que llamó la atención sobre la eficacia de la ciclofosfamida en niños nefróticos fue *Coldbeck* en 1963¹⁰

Las razones teóricas para el uso de los agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, son pobres, y no hay una prueba convincente de su eficacia;¹¹ mientras que *Michael y colaboradores*¹² demostraron que la azatioprina no tiene efectos en el síndrome nefrótico idiopático corticorresistente, cuestión ésta también señalada por otros autores.^{13,14}

La ciclofosfamida sería eficaz para controlar la proteinuria al prolongar significativamente el tiempo de recaídas en pacientes que la biopsia renal, por lo general arroja "lesión mínima", pero no se ha probado un efecto similar en los pacientes con diversas formas de enfermedad renal progresiva.¹⁵

*Arneil*¹⁶ señala las indicaciones de esta droga en niños con síndrome nefrótico, e incluye dentro de éstas: la respuesta no satisfactoria a los esteroides, la toxicidad de los mismos en pacientes con buena respuesta y la presencia de glomerulonefritis proliferativa en la biopsia renal.

*West*¹⁷ utiliza la ciclofosfamida en tres grupos de pacientes: los que presentan síndrome nefrótico refractario a los esteroides; los que padecen síndrome nefrótico con recaídas frecuentes a pesar del tratamiento, y pacientes con proteinuria persistente; y *Barrat y Soothil*¹⁸ la han utilizado en los síndromes nefróticos recidivantes, sensibles a los esteroides.

Las manifestaciones tóxicas de la droga y las complicaciones que pueden presentarse por su administración, han sido señaladas ampliamente, y entre ellas se incluyen: anorexia, náuseas, vértigo, granulocitopenia,¹ alopecia¹⁹ y cistitis hemorrágica,²⁰ así como también, se han observado dos casos de carcinoma de vejiga en pacientes que recibían la droga para el tratamiento de linfomas.²¹

En los últimos años ha aparecido otra manifestación tóxica provocada por el medicamento, a la que han dedicado su atención varios autores por tratarse de una acción adversa del mismo, sobre las gónadas.²² Son varios los autores que han podido demostrar esta acción en los adultos,^{23,24,25,26,27} y en el niño también se han encontrado estos efectos nocivos.^{28,29,30}

Las infecciones, frecuente complicación en estos pacientes, pueden ser más graves cuando reciben ciclofosfamida,³¹⁻³³; y *Dossetor y Gault*³⁴ señalan que por la administración de esta droga en las glomerulopatías, se han originado infecciones bacterianas, por virus de inclusión citomegálica, hongos y *pneumocistis carinii*.

Por lo antes señalado, hemos considerado de interés el análisis retrospectivo de nuestra experiencia.

MATERIAL Y METODO

Se incluyen en este estudio los 33 pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida entre 1971 y 1975, ambos inclusive. Todos estos niños recibieron esteroides antes de la administración de esta droga.

Los pacientes de este estudio se dividen en corticorresistentes y corticosensibles con recaídas frecuentes.

Se clasificaron como corticorresistentes, los niños que al recibir prednisona, en dosis de 60 mg/m² de superficie corporal y por día, no se modificó su cuadro clínico o mantenían proteinuria después de 4 semanas de tratamiento; y como corticosensibles con recaídas frecuentes, a los pacientes que al recibir los esteroides a igual dosis que los anteriores, respondían, para recaer al suspender la hormona en un periodo de seis meses.

En todos los casos se siguió un criterio histológico mediante una o más biopsias renales, el que fue basado en la clasificación del Grupo Cooperativo Internacional para el Estudio de las Nefropatías en el Niño;²⁶ y para las glomeruloesclerosis focal segmentaria y focal global, los criterios de *Habib*,²⁷ utilizándose microscopía óptica y las coloraciones de hematoxilina y esonia, PAS, Mallory y plata metenamina.

Estos 33 pacientes presentaban distintos tipos de lesión al microscopio de luz, y se analiza su evolución posterior, la dosis por kg de peso y por día, la dosis total por kg de peso, sus complica-

ciones o manifestaciones tóxicas y la respuesta al medicamento.

RESULTADOS

De los 33 pacientes analizados retrospectivamente, 22 pertenecen al sexo masculino y 11 al femenino, para una proporción de 2:1.

Estos 33 pacientes presentaban distintas alteraciones histológicas, y su respuesta a los esteroides son mostradas en el cuadro I.

Como podemos apreciar en este primer cuadro, 14 pacientes recibieron la droga por no responder a los esteroides, y los 19 restantes por presentar recaídas frecuentes.

De los 33 pacientes, 12 fueron clasificados como portadores de lesión mínima histológica, y los 21 restantes mostraban distintas alteraciones glomerulares.

Los 2 pacientes de este grupo que no respondieron a los esteroides mostraron buena respuesta a la ciclofosfamida y no han tenido recaídas después de 7 y 30 meses de suspendido el tratamiento, respectivamente. En ambos pacientes se repitió la biopsia sin que se encontraran alteraciones glomerulares.

CUADRO I
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA
HOSPITAL "WILLIAM SOLER" (1971-1975)

Tipo de lesión	Respuesta a los esteroides	
	Corticorre- sistencia	Recaídas frecuentes
Lesión mínima	2	10
Glomeruloesclerosis focal segmentaria	6	3
Glomerulosclerosis focal global	1	1
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	2	4
Glomerulonefritis proligerativa exudativa	0	1
Glomerulonefritis membranoproliferativa	1	0
Nefropatía membranosa	1	0
Inclasificable	1	0
T o t a l	14	19

Los 10 pacientes corticosensibles y con recaídas frecuentes respondieron a la ciclofosfamida: 2 recayeron a los 2 meses; y 1 a los 6 meses de suspendido el tratamiento. En los dos primeros se repitió el ciclo, y uno de ellos lleva 5 meses sin tratamiento y asintomático, y al otro acaba de suspendersele el tratamiento; el tercer paciente que recayó a los 6 meses, está recibiendo esteroides nuevamente.

Los 7 pacientes restantes, que presentaban recaídas frecuentes, respondieron a la ciclofosfamida y no han presentado recaídas entre 3 y 27 meses después de suspendido el tratamiento.

La dosis por kg de peso y por día en estos pacientes osciló entre 1,4 y 3,0 mg; la dosis total por kg de peso, fue entre 102,5 y 450,0 mg, y el tiempo de tratamiento, entre 45 y 180 días. Debe señalarse que la dosis máxima total por kg de peso y el mayor tiempo de tratamiento lo recibieron los dos pacientes que recayeron, y que se repitió el ciclo de tratamiento; en el resto de los pacientes no se sobrepasó los 91 días en ninguno de ellos.

Los 21 pacientes que mostraron alteraciones glomerulares en la biopsia renal fueron clasificados como portadores de distintas formas de alteraciones glomerulares.

Como podemos apreciar en el cuadro I, de los 9 pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria, 6 no respondieron a los esteroides y 3 eran corticosensibles con recaídas frecuentes.

De los 6 pacientes corticorresistentes en este grupo, 2 no respondieron a la ciclofosfamida, y evolucionaron hacia la insuficiencia renal y la muerte, lo que demuestra, en el estudio necrópsico de uno de ellos, una atrofia testicular; los otros 4 respondieron al tratamiento: 3 de los mismos recayeron a los 14, 19 y 42 meses, respectivamente, de suspendido el tratamiento; y el otro paciente no ha recaído a los 2 meses de suspendida la terapéutica.

Los 3 pacientes corticosensibles con recaídas frecuentes recibieron ciclofosfamida, y no han recaído a los 2, 12 y 13 meses de suspendido el tratamiento.

Los 2 pacientes con glomeruloesclerosis focal global que recibieron ciclofosfamida, respondieron bien: uno no ha recaído después de 20 meses sin tratamiento y el otro recayó a los 18 meses; posteriormente respondió a los esteroides con recaídas frecuentes, y previamente había demostrado corticorresistencia.

Dentro del grupo de las glomerulonefritis proliferativas, a la mesangial corresponde el grupo mayor de pacientes que la presentan: 2 de ellos corticorresistentes que respondieron a la ciclofosfamida y se mantienen asintomáticos a los 12 y 15 meses de suspendido el tratamiento; y 4 corticosensibles con recaídas frecuentes, también respondieron a la ciclofosfamida, y aunque uno de ellos recayó a los 2 meses de suspendida la droga, y fue necesario repetir el tratamiento, los otros 3 llevan 2, 2 y 18 meses sin tratamiento y asintomáticos.

La biopsia realizada a otro paciente mostró una glomerulonefritis proliferativa exudativa y se le administró ciclofosfamida por presentar recaídas frecuentes con los esteroides; después de este tratamiento lleva 18 meses sin recaer.

El paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa no respondió a los esteroides, y después de 1 año de tratamiento con ciclofosfamida mantenía la proteinuria, pero desconocemos el estado actual de este niño, debido a que abandonó nuestra consulta.

La paciente con nefropatía membranosa no había respondido a la ciclofosfamida al fallecer por una sepsis bacteriana.

La otra paciente, que hemos llamado con lesión inclasificable por presentar en la biopsia glomérulos ópticamente normales y glomérulos inmaduros (30 y 6 respectivamente, en una muestra constituida por 36 glomérulos), y cuya imagen mostramos en la figura, no respon-

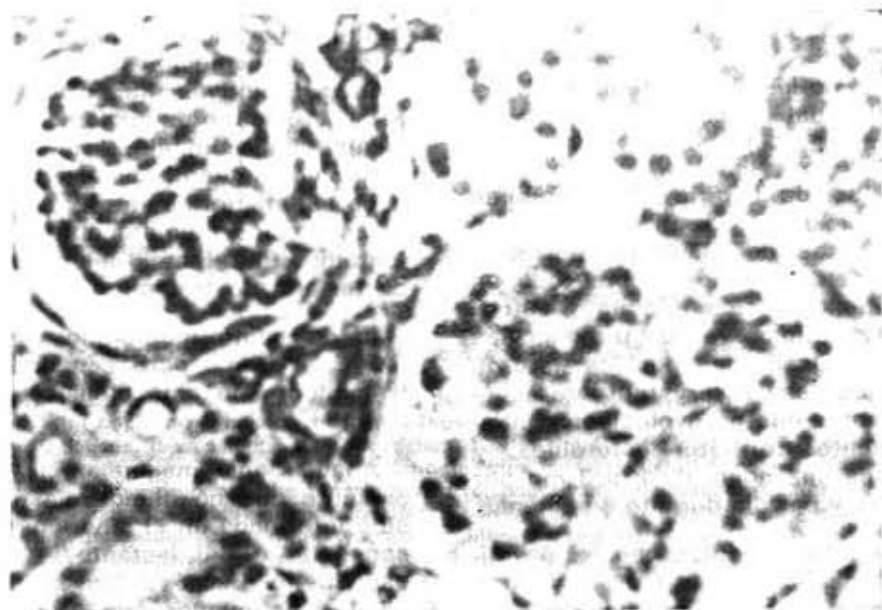


Figura. HC-253691. Biopsia renal 74B-959.
En esta microfotografía puede observarse un glomérulo ópticamente normal
y un glomérulo inmaduro.

dió a los esteroides, aunque evolucionó bien después del tratamiento con ciclofosfamida en 8 meses sin tratamiento y libre de alteraciones clínicas y humorales.

En los pacientes que mostraban alteraciones glomerulares, la dosis osciló entre 3.0 y 4.3 mg por kg de peso y por día; la dosis total por kg de peso, entre 108.0 y 641.0 mg; y el tiempo de tratamiento, entre 45 y 180 días, con excepción del paciente con lesión membrano-proliferativa que recibió tratamiento durante un año y con dosis que osciló entre 3.0 y 4.5 mg por kg y por día.

Las complicaciones y manifestaciones tóxicas, observadas en estos 33 pacientes son mostradas en el cuadro II.

COMENTARIOS

A pesar de que la nefrosis hace siglos que fue descrita, y de que se han logrado impresionantes avances en su estudio, aún quedan incógnitas por despejar.³⁵ En la mayoría de los casos la causa y la

CUADRO II

COMPLICACIONES Y MANIFESTACIONES
TOXICAS EN 33 PACIENTES CON
SINDROME NEFROTICO TRATADOS
CON CICLOFOSFAMIDA. HOSPITAL
"WLLIAM SOLER" (1975-1976)

Leucopenia	8
Alopecia	7
Bronconeumonía	3
Moniliasis oral	1
Sepsis bacteriana	1
Cistitis hemorrágica	1
Osteomielitis	1
Adenitis micótica	1
Atrofia testicular	1

patogenia son desconocidas³⁶ y, por tanto, el tratamiento descansa en bases empíricas.¹⁰

Sigue siendo difícil explicar por qué, tanto los corticoides como la ciclofosfamida son beneficiosos en el tratamiento de esta afección, ya que son característicamente de valor en las inmunopatías,

pero la explicación teórica más favorable en la actualidad es que la enfermedad se debe a cualquier alteración estructural de las sialoproteínas del glomérulo, la cual es corregida por la ciclofosfamida.¹¹

Saez¹² señala que la ciclofosfamida es un medicamento de gran utilidad en algunos casos de síndrome nefrótico idiopático en los niños, sobre todo en los que tienen lesión mínima y sufren recaídas repetidas, ya que prolonga las remisiones alcanzadas por los esteroides, aunque debe reservarse para aquellos pacientes que no evolucionan satisfactoriamente con los esteroides, y recomienda una dosis de 2 a 3 mg por kg de peso y por día durante 8 semanas.

Nuestros 12 pacientes con lesión mínima que recibieron la droga, confirman lo planteado por los compañeros del hospital "Angel Arturo Aballi"¹² al no presentar recaídas 7 de los 10 pacientes con esta característica entre 2 y 27 meses de suspendido el tratamiento, y los que presentaron corticorresistencia no han recaído a los 7 y 30 meses de suspendida la ciclofosfamida.

En nuestros pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria y corticorresistencia, no obtuvimos una respuesta similar, ya que no se logró la remisión en 2 de ellos, y de los 4 que respondieron, 3 han recaído entre 14 y 42 meses, después de terminado el tratamiento. Los pacientes con recaídas frecuentes al recibir la ciclofosfamida no han presentado nuevas recaídas, pero sólo llevan sin tratamiento entre 2 y 13 meses; y en los casos de este tipo de lesión glomerular, la respuesta no favorable ha sido señalada anteriormente;^{13,14} otros, han insistido en el mal pronóstico de esta lesión.^{15,16,17}

Los pacientes con glomeruloesclerosis focal global respondieron a la ciclofosfamida, en forma similar a la de los que presentaban glomeruloesclerosis focal segmentaria, y el escaso número de ellos, así como el tiempo de observación, no nos permite hacer conclusiones.

Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa mesangial, aunque el poco tiempo de evolución no permite afirmaciones definitivas, tienen una evolución muy parecida a los pacientes que muestran lesión mínima; el único paciente con exudación en la biopsia ha evolucionado satisfactoriamente, y en el paciente con lesión membranoproliferativa no logramos los efectos deseados después de un año de tratamiento.

La nefropatía membranosa no respondió a la droga, pero actualmente este tratamiento no está plenamente justificado.¹⁷

Aunque una imagen similar a la del paciente que no hemos clasificado, ha sido informada en el síndrome nefrótico congénito o del lactante,¹⁸ en nuestra paciente comenzó a los 20 meses de edad, y estimamos que en un paciente corticorresistente que se obtenga remisión del síndrome nefrótico, y después de 8 meses sin tratamiento esté asintomático, el medicamento administrado debe considerarse de utilidad.

CONCLUSIONES

1. La ciclofosfamida resulta una droga útil en los pacientes con síndrome nefrótico y lesión mínima histológica, sean éstos corticorresistentes o corticosensibles con recaídas frecuentes.
2. Este medicamento no es de gran utilidad en la mayoría de los pacientes con glomeruloesclerosis focal, pero es necesario administrarla en ellos por presentar corticorresistencia un gran porcentaje de los mismos.
3. La ciclofosfamida resultó útil en los pacientes con lesión proliferativa, ya que respondieron los que mostraban corticorresistencia; y en los corticosensibles con recaídas frecuentes, se prolongó el tiempo entre las recaídas.
4. No resultó beneficioso en el paciente con lesión membranoproliferativa.

5. El paciente con nefropatía membranaosa no se benefició con su administración.
6. El paciente con glomérulos normales e inmaduros en la biopsia renal se ha beneficiado con la administración de ciclofosfamida, a pesar de presentar corticorresistencia.
7. No utilizamos la droga en pacientes con glomerulonefritis crónica avanzada, determinada mediante biopsia renal.
8. Las complicaciones observadas coinciden con lo registrado en la literatura médica, y las más temibles son las infecciones y la acción nociva sobre las gónadas.

SUMMARY

Durán, S. et al. *Cyclophosphamide in nephritic syndrome*. Rev Cub Ped 48: 5, 1976.

A retrospective analysis of the results of the treatment with cyclophosphamide on 33 children with nephritic syndrome is made. These patients were corticzone-resistant or had frequent relapses. It was found that 12 of them had minimal histic damage, and the other 21 had different glomerular alterations. Patients with minimal histic damage had a good evolution with this drug, and the time between relapses was considerably greater in most of them. Cyclophosphamide was not so effective in patients with focal glomerulosclerosis. The rest of the patients with other types of proliferative lesions evolved in a way similar to those with minimal lesion, after a short follow-up period. Patients affected with membrane proliferative glomerulonephritis and membrane nephropathy were not benefited by treatment.

RESUME

Durán, S. et al. *Cyclophosphamide in nephritic syndrome*. Rev Cub Ped 48: 5, 1976.

Une analyse rétrospective du résultat du traitement avec cyclophosphamide chez 33 enfants porteurs du syndrome néphrotique est faite. Les patients qui ont été traités présentaient résistance corticale ou récidiées fréquentes. On a observé que 12 enfants présentaient lésions histique minime, et les autres 21, différentes altérations glomérulaires. Les patients avec lésions histique minime ont bien évolué avec cette drogue, et les périodes entre récidiée et l'autre se sont prolongées considérablement dans la plupart des cas. Chez les patients avec glomérulosclérose focale, la cyclophosphamide n'a pas été si efficace. Le reste des patients avec d'autres types de lésions prolifératives ont évolué de forme semblable à celle de porteurs de lésion minime, après une court délai de poursuite. Les porteurs de glomérulonéphrite membraneuse proliférative et de néphropathie membraneuse, n'ont pas bénéficié du traitement.

РЕЗЮМЕ

Дуран С. и др. Циклофосфамид и синдром нефроза.
Rev. Cub. Ped. 48: 5, 1976.

Проводилось ретроспективное исследование результатов лечения 33 пациентов детского возраста, носителей синдрома нефроза, получивших это лечение. Предоставила собой карактеристическую особенность для частых рецидивов. Наблюдения показали, что 12 из них имели незначительные гистологические нарушения, а остальные различного рода гломерулезные нарушения. Первые имели хорошую эволюцию благодаря лечению этим препаратом, т.е. периоды между рецидивами стали значительно продолжительнее у большинства из них. В лечении пациентов с очаговой гломерулезной склерозом циклофосфамид не был так эффективен. Остальные же, с другого типа пролиферативными поражениями, имели у себя эволюцию, что и носители минимальных гистологических нарушений. Кроме того, как лечение было продолжено на короткое время. В лечении остальных мембранно-пролиферативным гломерулезным нефритом и мембранной нефропатией не было достигнуто никаких успехов.

BIBLIOGRAFIA

1. *Martin, E. W. et al.* Drogas antineoplásicas. En: "Farmacología de Remington", pág. 1207. Tomo II, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1972.
2. *Alfonso, I.* Ciclofosfamida. En: "La quimioterapia del cáncer", pág. 16 Ed. Revolucionaria, La Habana, 1969.
3. *Chasis, H. et al.* Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 71: 565, 1949.
4. *Kelley, V. C.; Panos, T. C.* Nephrotic syndrome in children. I. Clinical response to nitrogen mustard therapy. *J Pediatr* 41: 505, 1952.
5. *Taylor, R. D. et al.* Treatment of nephrotic syndrome with nitrogen mustard. *J Lab Clin Med* 36: 996, 1952.
6. *Boyd, R. I.; Corcoran, A. C.* Effect of nitrogen mustard upon chronic glomerulonephritis. *Am J Med* 13: 449, 1952.
7. *West, C. D.* Use of combined hormone and mechlorethamine (nitrogen mustard) therapy in lipid nephrosis. *Am J Dis Child* 95: 498, 1958.
8. *Grupe, W. E.; Heymann, N.* Cytotoxic drugs in steroid resistant renal disease. *Am J Dis Child* 112: 448, 1966.
9. *White, R. H. R. et al.* Immunosuppressive therapy in steroid resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by nephrotic syndrome. *Br Med J* 2: 860, 1966.
10. *Brodehl, J.* Immunosuppressive behandlung des nephrotischen syndroms im kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 6: 223, 1973.
11. *Coldbeck, J. H.* Experience with alkylating agents in the treatment of children with the nephrotic syndrome. *Med J Aust* 2: 987, 1963.
12. *Arneil, G. C.* Management of the nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 43: 257, 1968.
13. *Michael, A. P. et al.* Immunosuppressive therapy of chronic renal disease. *N Engl J Med* 276: 817, 1967.
14. *Abramowicz, M. et al.* Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 959, 1970.
15. *Arneil, G. C.* The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2: 547, 1971.
16. *Spitzer, A.* Cyclophosphamide in the treatment of nephrotic syndrome in childhood. *Pediatrics* 50: 358, 1972.
17. *West, C. D. et al.* Effect of cyclophosphamide on lipid nephrosis in human and on aminonucleoside in the rat. *J Pediatr* 68: 516, 1966.
18. *Barrat, T. M.; Soothil, J. F.* Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2: 479, 1970.
19. *McDonald, J. et al.* Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 2: 980, 1974.
20. *Githens, J. H.; Hathaway, W.* Enfermedades neoplásicas. En: "Diagnóstico y tratamiento pediátricos" de Kempe, Silver y O'Brien, pág. 781, El Manual Moderno, S. A. México, 1972.
21. *Woeth, P. H. L.* Cyclophosphamide and the Bladder. *Br Med J* 3: 182, 1972.
22. *De Grott, G. W. et al.* Cyclophosphamide and prepubertal gonad: A negative report. *J Pediatr* 2: 980, 1974.
23. *Kumar, R. et al.* Cyclophosphamide and reproductive function. *Lancet* 1: 1212, 1972.
24. *Fairley, K. F. et al.* Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1972.
25. *Feng, P. H. et al.* Cyclophosphamide and infertility. *Lancet* 1: 840, 1972.
26. *Cameron, J. S.; Ogg, C. S.* Sterility and cyclophosphamide. *Lancet* 1: 1174, 1972.
27. *Qureshi, M. S. A. et al.* Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet* 2: 1290, 1972.
28. *Hyman, L. R.; Gilbert, E. N.* Testicular atrophy in a prepubescent male after cyclophosphamide therapy. *Lancet* 2: 426, 1972.
29. *Delgado, A. et al.* Atrofia testicular por el uso de ciclofosfamida en un niño afecto de síndrome nefrótico. *Rev Esp Pediatr* 30: 177, 1974.
30. *Durán, S. et al.* Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño nefrótico. *Rev Cub Ped* 47: 661, 1975.
31. *Durán, S. et al.* Causas de muerte en el niño con síndrome nefrótico (En prensa).
32. *Meadow, S. R. et al.* Fatal systemic measles in a child receiving cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 876, 1969.
33. *Scheinman, J. I.; Stamler, P. W.* Cyclophosphamide and fatal varicella. *J Pediatr* 74: 117, 1969.
34. *Dossetor, J. B.; Gault, M. H.* Empleo de los corticoides y de los inmunodepresores en las nefropatías. En: "Insuficiencia Renal", pág. 105, Ediciones Toray, S. A. Barcelona, 1974.
35. *Spitzer, A. et al.* Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 423, 1974.

36. *Churg, J. et al.* Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1: 1299, 1970.
37. *Habib, R.* Le syndrome nephrotique primitif de l'enfant. *Le Presse Med* 79: 1733, 1971.
38. *Uapur, J. R.* Evolución del síndrome nefrótico. Trabajo para la terminación de la residencia en Pediatría. La Habana, 1975.
39. *Gordillo, G.* El estudio colaborativo internacional de las enfermedades renales en los niños. *Bol Med Hosp Inf (México)* 25: 953, 1968.
40. *Barrat, T. M.* Cyclophosphamide treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1: 55, 1975.
41. *O'Brien, D.; Roy, C.* Nefrosis, en "Diagnóstico y tratamiento pediátricos" de Kempe, Silver y O'Brien, pág. 417. En *Manual Moderno*, S. A. México, 1972.
42. *Saez, A.* Tratamiento del síndrome nefrótico con ciclofosfamida. Trabajo para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Pediatría. La Habana, 1975.
43. *Hyman, L. R.; Burkholder, P. H.* Focal sclerosing glomerulonephritis with hyalinosis. *J Pediatr* 50: 598, 1972.
44. *Mata, F.; Gordillo, G.* Síndrome nefrótico con hialinosis focal segmentaria en niños. *Bol Med Hosp Inf (México)* 28/13, 1971.
45. *Velosa, J. et al.* Focal sclerosing glomerulopathy. A clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 50: 121, 1975.
46. *Botella, J.* Hialinosis focal, en: "Las glomerulonefritis", de J. Botella Garcia, pág. 241. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1973.
47. *Erwing, D. T. et al.* The clinical course of idiopathic nephropathy. *Mayo Clin Proc* 48: 697, 1975.
48. *Bouton, J. M.; Coulter, B. S.* The nephrotic syndrome of infancy. *Acta Paediatr Scand* 63: 769, 1974.

Recibido el trabajo: abril 12, 1976.