

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "PEDRO BORRAS ASTORGA", LA HABANA

## Síndrome nefrótico idiopático: aporte de una nueva clasificación

Por las Dres.:

ARNALDO BLANCO PEREZ,\* GLORIA VARELA PUENTE\*\* y TERESA TORRES KESSER\*\*\*

Blanco Pérez, A. y otros. *Síndrome nefrótico idiopático: aporte de una nueva clasificación.* Rev. Cub. Ped. 50: 1, 1978.

Se hace una breve revisión del síndrome nefrótico idiopático y se revisan las bases actuales de la terapéutica de esta afección. Se estudian 50 pacientes portadores de esta enfermedad ingresados en el hospital infantil docente "Pedro Borrás Astorga" en el periodo comprendido entre enero de 1970 y junio de 1975, y se establecen requisitos mínimos para su selección, incluida entre éstos la biopsia renal por vía percutánea. Se clasifican histopatológicamente de acuerdo con la clasificación propuesta por la doctora Habib. Teniendo en cuenta la respuesta a la terapéutica corticoidea, se dividen nuestros enfermos en dos grupos: "respondedores" a estas drogas y "no respondedores" a las mismas. Se correlaciona cada variante histológica con su respuesta a esta medicación. A los "no respondedores" se les instaura tratamiento con ciclofosfamida y se analiza la respuesta a este medicamento de cada variante anatomopatológica. Se discuten los resultados comparándolos con los de la literatura médica revisada y se hacen conclusiones.

### INTRODUCCION

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es una enfermedad fundamentalmente de la infancia, que es observada con mayor frecuencia en niños menores de seis años.<sup>1, 9</sup>

En cuanto a su origen, no se encuentran antecedentes o enfermedades subyacentes.<sup>3, 10, 15</sup>

El diagnóstico requiere la valoración clínica y humoral, pero es el estudio histopatológico el que nos ofrece no sólo el diagnóstico sino el pronóstico en estos pacientes. En los últimos años, la introducción de la inmunofluorescencia y el microscopio electrónico aportan datos con relación a la etiopatogenia, los que contribuirán a un conocimiento más completo de la entidad.

Para el estudio de las enfermedades glomerulares (glomerulopatías) han surgido diferentes clasificaciones. El empleo de la biopsia renal percutánea y el estudio al microscopio de las muestras obtenidas han permitido clasificar estas glomerulopatías en términos histopatológicos.<sup>8</sup>

\* Especialista de I grado en pediatría del hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga".

\*\* Profesor de pediatría del hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga".

\*\*\* Patóloga del hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga".

En este estudio hemos empleado la clasificación propuesta por la doctora *Renee Habib* (cuadro I), destacada figura internacional en el estudio de las nefropatías y presentada en el Congreso Internacional de Pediatría, basada en estudios histopatológicos del riñón.<sup>19-23</sup>

Haciendo una síntesis de los datos que puede aportarnos la biopsia renal, según se trate de lesiones glomerulares mínimas, focales o difusas, señalamos lo siguiente:

**Lesiones glomerulares mínimas:** se caracterizan por la existencia de glomérulos normales o muy ligeramente modificados y que al microscopio de luz se observan sin alteraciones. Sin embargo, al microscopio electrónico puede observarse como única alteración la fusión de los pies de los podocitos (figura 1).

**Lesiones glomerulares focales:** al microscopio de luz se observan glomérulos normales y zonas que presentan

glomérulos con proliferación celular segmentaria (figura 2), y en otros casos esclerosis segmentaria o global (figura 2-a).

**Lesiones glomerulares difusas:** se caracterizan porque todos los glomérulos observados al microscopio de luz están dañados, en unos casos con proliferación de células mesangiales y en otros sin ella (figuras 3 y 3-a).

En el tratamiento del SNI la medicación más utilizada es la terapéutica esteroidea inicial.<sup>24-31</sup> Cuando el tratamiento antes señalado resulta ineficaz, ya sea porque no se obtienen remisiones, porque las mismas son de muy corta duración o porque aparecen manifestaciones de toxicidad debido al uso de estas drogas, se emplean los inmunosupresores, y es la ciclofosfamida la de mayor uso, pues los resultados obtenidos con ella son los de mejores pronósticos.<sup>32-42</sup>

## CUADRO I

### CLASIFICACION DE LAS NEFROPATIAS GLOMERULARES DRA. RENEE HABIB

---

#### Lesiones glomerulares de glomerulopatias primitivas

---

1. Mínimas:
    - síndrome nefrótico idiopático con hematuria o sin ella
    - proteinuria permanente aislada
    - síndrome "Proteinuria-Hematuria"
    - hematuria aislada o macroscópica recidivante
  2. Focales:
    - glomerulonefritis segmentaria y focal
    - esclerosis glomerular focal
  3. Difusas:
    - glomerulonefritis membranosa o extramembranosa (no proliferativa)
    - glomerulonefritis proliferativa
      - mesangial
      - endo y extracapilar
      - membranoproliferativa
-

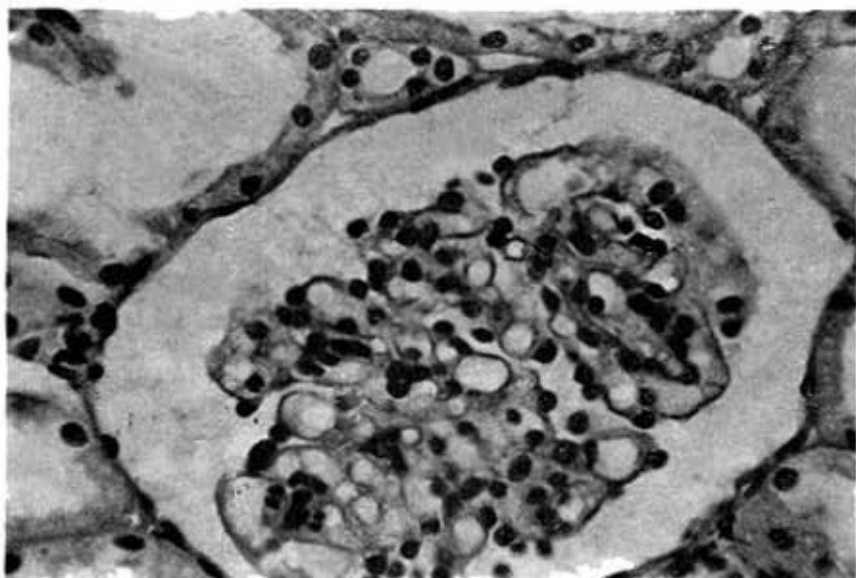


Figura 1. Lesión mínima; vista panorámica, en la que se observa cilindro renal constituido por un glomérulo que no muestra alteraciones al microscopio de luz.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudian 50 pacientes ingresados en el hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga" en el período de tiempo comprendido entre enero de 1970 y junio de 1975.

En la selección de nuestra casuística se tuvieron en cuenta ciertos requisitos mínimos, tales como:

- a) Un exacto diagnóstico clínico-humoral.
- b) La obtención de por lo menos una biopsia renal.
- c) Un diagnóstico histopatológico al microscopio de luz, lo más riguroso posible.

Debemos señalar que no todos los pacientes acudieron a nosotros al inicio de la enfermedad, ya que algunos habían sido tratados antes de su ingreso en nuestro hospital, y no se les siguió un tratamiento uniforme en relación con

la duración, reducción y suspensión de la terapéutica.

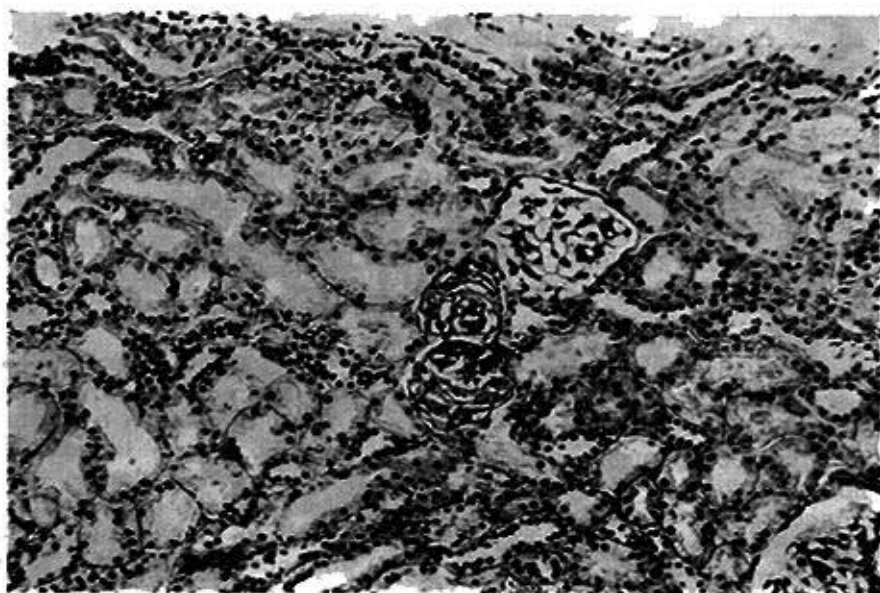
Durante su ingreso, la biopsia se realizó por vía percutánea, siempre con anterioridad a la instalación de terapéutica esteroidea, salvo los tratados con anterioridad; y el diagnóstico histopatológico se basó en la clasificación de la doctora *Habib*, antes mencionada.

Se analizaron la edad y el sexo, y se correlacionaron con los distintos tipos de lesión histopatológica.

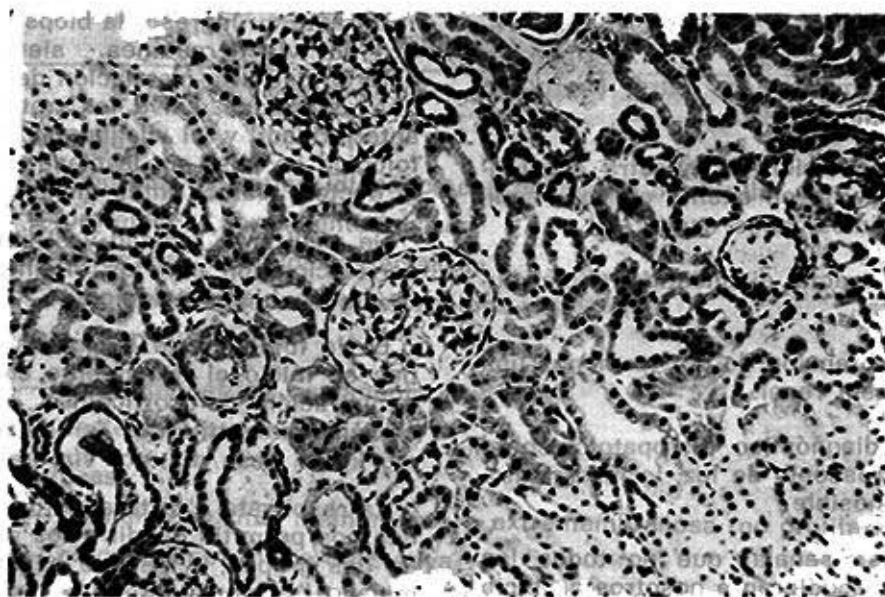
En la totalidad de los casos estudiados se inició el tratamiento con la administración de corticoides en dosis comúnmente utilizadas (prednisona: 1-3 mg/kg de peso/día, por vía oral).

La respuesta a la terapéutica esteroidea nos permitió dividir a los pacientes en dos grupos, a los que hemos denominado "respondedores" y "no respondedores".

Al primer grupo corresponden aquellos pacientes que presentaron remi-



**Figura 2. Glomeruloesclerosis e hialinización focal:** Se observan tres glomérulos en los cuales es evidente el contraste de normalidad en el glomérulo superior y las graves esclerosis e hialinización de los glomérulos inferiores.



**Figura 2a. Glomeruloesclerosis focal:** cilindro renal donde se observan cinco glomérulos y muestran esclerosis focal dos de éstos, con adherencia a la cápsula del ovillo. Obsérvese la normalidad de los tres glomérulos restantes.

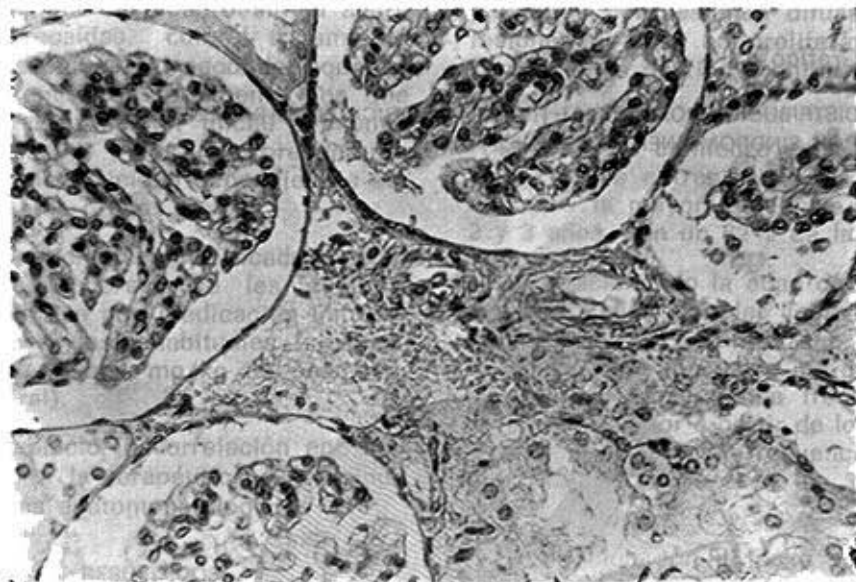


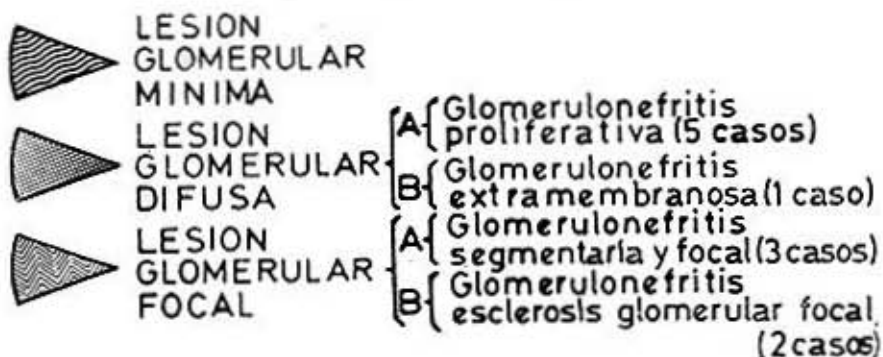
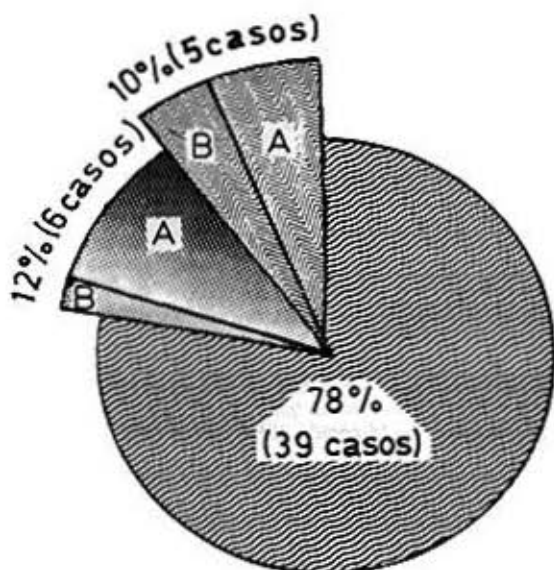
Figura 3. Glomerulonefritis membranoproliferativa: se observan cuatro glomerulos que muestran engrosamiento de la membrana basal y signos evidentes de proliferación a expensas de la región axial del lobulillo.



Figura 3a. Glomerulonefritis membranoproliferativa: la misma vista anterior a mayor aumento: obsérvense las alteraciones descritas.

Gráfico 1

DISTRIBUCION PORCENTUAL HISTOPATOLOGICA EN 50 PACIENTES  
CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO



sión completa del cuadro sin la aparición de recaídas, con el tratamiento a dosis comunes. Al segundo, aquéllos que no remitieron totalmente, los que después de remisión inicial presentaron recaídas, y los que presentaron síntomas de toxicidad dependientes del uso de estas drogas.

A los pacientes clasificados como "no respondedores" se les administró terapéutica con medicación inmunosupresora a dosis habituales (ciclofosfamida, de 2 a 4 mg/kg de peso/día, por vía oral).

Se estableció la correlación entre la respuesta a la terapéutica y los tipos de lesiones anatomopatológicas.

## RESULTADOS

De los 50 pacientes estudiados se clasificaron 39 como portadores de lesión mínima, 5 con lesiones focales (3 con cambios proliferativos y 2 con esclerosis o hialinización glomerular), y 6

pacientes con lesiones difusas (1 con lesiones de tipo no proliferativos y 5 con lesiones de tipo proliferativo) (gráfico 1).

La edad de comienzo del SNI estuvo comprendida entre 1 y 9½ años, y se encontró la mayor incidencia entre los 2 y 3 años, con un 62% de la muestra.

Correlacionando la edad de comienzo de la afección con las lesiones histopatológicas se encontró que la lesión mínima predominó entre los dos y tres años; la focal tuvo una frecuencia ligeramente mayor a partir de los 3 años; y la difusa tuvo su frecuencia mucho más notable después de los 3 años de edad.

En relación con el sexo se observó total predominio del masculino, con 32 pacientes de este sexo y 18 del femenino (gráfico 2).

Correlacionando la lesión histopatológica con la respuesta a la terapéutica inicial se observó (cuadro II).

Del total de pacientes con lesión mínima, 39,19 se clasificaron como "respondedores" y 20 como "no respondedores".

De los pacientes con lesión focal, 5 se clasificaron todos como "no respondedores".

Los portadores de lesión difusa, 6, 2 se comportaron como "respondedores", y los 4 restantes como "no respondedores".

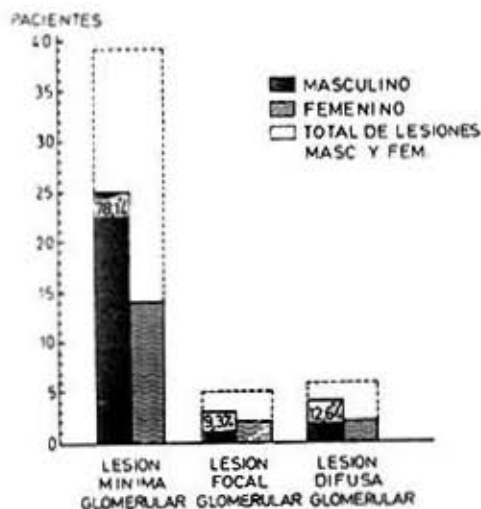
En resumen, la muestra quedó dividida en la siguiente forma:

21 pacientes clasificados como "respondedores" y 29 como "no respondedores".

A este último grupo se le instituyó tratamiento con drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida) a las dosis ya señaladas, obteniéndose los siguientes resultados al correlacionarlos con la lesión histopatológica.

Gráfico 2

CORRELACION DE LESION HISTOPATOLOGICA CON EL SEXO EN 50 PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO



## CUADRO II

CORRELACION DE LA LESION HISTOPATOLOGICA CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
ESTEROIDEO EN 50 PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO

Lesión histológica	Respondedores al esteroides		No respondedores al esteroides		Total
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%	
I. Lesión mínima	19	48,7	20	51,3	39
II. Lesión focal	0	0	5	100,0	5
III. Lesión difusa	2	33,3	4	66,7	6
	21	42,0	29	58,0	50

## CUADRO III

INCIDENCIA DE LAS LESIONES HISTOPATOLOGICAS SEGUN DISTINTOS AUTORES

Autores	Año	Lesión mínima		Lesión focal		Lesión difusa		Total de casos
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	
Habib, R. <sup>13</sup>	1971	209	51,0	47	11,5	131	32,0	387
White, R. <sup>14</sup>	1970	111	76,5	12	8,2	20	13,7	143
Churg, J. <sup>12</sup>	1970	98	77,0	12	9,4	17	13,6	127
Silva, M. <sup>9</sup>	1970	24	70,0	—	—	—	—	24
Cornu, G. <sup>7</sup>	1973	12	63,0	4	21,0	3	15,6	19
Nuestra serie		39	78,0	5	10,0	6	12,0	50

*Lesión mínima:* de un total de 17 pacientes se obtuvo respuesta favorable (remisión completa) en 15, los que se han mantenido asintomáticos hasta el momento actual con un tiempo de evolución que oscila entre 9 meses y 3 años. En dos pacientes de este grupo desconocemos su estado actual, dado que no han asistido más a consulta.

*Lesión focal:* de un total de cinco pacientes, tres han alcanzado remisión completa, y dos no han tenido remisión en momento alguno.

*Lesión difusa:* de un total de cuatro pacientes, dos fallecieron a pesar del

tratamiento, uno se halla en remisión completa pero de corta duración, y del cuarto paciente de este grupo se desconoce su evolución.

### DISCUSION

Basaremos la discusión de nuestro trabajo en el análisis comparativo de nuestros resultados con los de otros autores que han utilizado clasificaciones diferentes a la escogida por nosotros, y en la correlación entre la respuesta a la terapéutica y la lesión histopatológica obtenida por nosotros y la recogida en la literatura revisada.



Al desglosar nuestra casuística dentro de los diferentes tipos de lesiones, según la clasificación de *Habib*<sup>22</sup> y compararla con los resultados obtenidos por otros autores, hemos observado que nuestra serie tiene un comportamiento similar al informado en dichos estudios<sup>1,23,43-45</sup> (cuadro III).

En relación con el sexo, se comprueba en nuestro estudio lo señalado por otros autores en cuanto al predominio del sexo masculino en esta afección.<sup>6,7,9</sup>

También se confirma en nuestra serie lo informado en otros estudios en relación con la edad de aparición clínica de esta enfermedad.<sup>1,4,6,9,46</sup>

Existen diferentes esquemas de tratamiento para el SNI, pero continúa siendo la terapéutica con corticoides la de elección al inicio de la enfermedad.<sup>24-27</sup> Nosotros en la práctica hemos confirmado este hecho y concordamos con dichos autores.

Al analizar el comportamiento de los diferentes tipos de lesiones histopatológicas ante la terapéutica esteroidea inicial, nuestros resultados se ajustan

a los de la literatura revisada en cuanto a que:

- 1) Los pacientes con lesión mínima se benefician grandemente con esta terapéutica, sin embargo también es alto el porcentaje de recaídas. Estos puede comprobarse comparando nuestros resultados con los de otros autores<sup>5,10,43,44,47-52</sup> (cuadro IV).
- 2) En los pacientes con lesiones focales resulta ineficaz en el 100% de los casos.<sup>10,17,43,46,53,54</sup>
- 3) En los pacientes que presentan lesiones difusas es generalmente ineficaz. En nuestra serie los resultados obtenidos así lo demuestran.

En los pacientes por nosotros clasificados como "no respondedores", se utilizó la ciclofosfamida. Nuestros resultados no difieren de lo informado por la literatura revisada. Así, comprobamos que:

- 1) En el grupo de pacientes con lesiones mínimas es donde la ciclo-

#### CUADRO IV

##### RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES Y RECAIDAS EN PACIENTES CON LESION GLOMERULAR MINIMA, SEGUN DISTINTOS AUTORES

Autores	Año	Cantidad de pacientes total de LM	% de remisiones	% de recaídas
<i>Arneil, G. C.</i> <sup>1</sup>	1971	44	94,0	53,0
<i>White, R.</i> <sup>24</sup>	1970	95	94,0	92,0
<i>Abramowicz, M.</i> <sup>34</sup>	1970	98	93,0	37,0
<i>Pachioli, R.</i> <sup>36</sup>	1971	350	92,0	36,0
<i>Cornu, G.</i> <sup>7</sup>	1973	11	91,0	75,0
<i>Cameron, J. S.</i> <sup>31</sup>	1968	77	90,0	?
<i>Habib, R.</i> <sup>13</sup>	1971	181	84,0	70,0
Nuestra serie		39	90,0	52,0

fosfamida ha demostrado una mayor efectividad.<sup>32-42</sup> En nuestro estudio obtuvimos remisiones duraderas en 15 de un total de 17 pacientes.

- 2) En las lesiones focales el comportamiento ante dicha terapéutica difiere según se trate de lesiones proliferativas o de esclerosis focal, siendo favorable en el primer caso e ineficaz en el segundo.<sup>39, 52, 53, 55-58</sup>
- 3) En las lesiones difusas la respuesta es generalmente ineficaz.<sup>18, 38, 39, 52, 56, 57, 59-62</sup>

#### CONCLUSIONES

1. El estudio histopatológico del riñón es indispensable para establecer con certeza el diagnóstico y efectuar correctamente el tratamiento de los pacientes portadores de SNI.
2. La clasificación empleada en el presente estudio para el diagnóstico de las diferentes variedades de lesiones es de fácil manejo, posibilitando además la información sobre el pronóstico del paciente.
3. La edad de mayor incidencia en el comienzo de esta entidad en nuestro estudio resultó estar com-

prendida entre los 2 y 3 años de edad.

4. Encontramos un total predominio de esta afección en el sexo masculino.
5. El tratamiento con esteroides provoca la remisión inicial en un 90% de los pacientes portadores de lesión mínima. Sin embargo, las recaídas se producen en un alto porcentaje de los casos.
6. El tratamiento esteroideo en los enfermos con lesiones focales resulta ineficaz en el 100% de los mismos. Tampoco es útil en la mayoría de los que presentan lesiones difusas.
7. El tratamiento con ciclofosfamida es de utilidad en los pacientes con lesión mínima "no respondedores" a la terapéutica esteroidea, produciendo remisiones duraderas.
8. Los pacientes con lesiones focales y difusas no se benefician grandemente de la terapéutica con ciclofosfamida.
9. La selección de los pacientes a los cuales se les impone tratamiento con ciclofosfamida debe ser muy cuidadosa, atendiendo a los efectos secundarios informados para este tipo de drogas.

#### SUMMARY

Blanco Pérez, A. et al. *Idiopathic nephrotic syndrome: Proposal of a new classification*. Rev Cub Ped 50: 1, 1978.

A brief review of the idiopathic nephrotic syndrome is made, and the current forms of treatment of the affection are reviewed. Fifty patients with this disease who were admitted to the "Pedro Borrás Astorga" Infantile Teaching Hospital between January, 1970 and June, 1975 are studied, and minimal requisites for their selection, including percutaneous renal biopsy, are established. Patients were histopathologically grouped according to Dr. Habib classification. According to the response to corticoids treatment, patients were divided into two groups: those who responded and those who did not respond to these drugs. Each histic variable was correlated with its response to the medication. Patients who did not respond underwent a cyclophosphamide treatment, and the response of each anatomicopathological variable to this drug was analyzed. Results are discussed and compared with those appeared in the reviewed medical literature. Conclusions are made.

## RESUME

Blanco Pérez, A. et al. *Syndrome néphrotique idiopathique: apport d'une nouvelle classification.* Rev Cub Ped 50: 1, 1978.

On fait une brève révision du syndrome néphrotique idiopathique, ainsi que des bases actuelles de la thérapeutique de cette affection. 50 patients porteurs de cette maladie hospitalisés à l'hôpital infantile d'enseignement "Pedro Borrás Astorga" pendant la période comprise entre janvier 1970 et juin 1975 ont été étudiés, et on établit les conditions indispensables pour leur sélection, y inclus la biopsie rénale par voie percutanée. Ils sont classifiés histopathologiquement selon la classification proposée par la doctoresse *Habib*. Compte tenu de la réponse à la thérapeutique corticoïde, les malades sont divisés en deux groupes: "répondeurs" et "non répondeurs" à ces drogues. On établit la corrélation entre chaque variante histologique et sa réponse au médicament. Chez les "non répondeurs" on réalise un traitement avec cyclophosphamide et on analyse la réponse de chaque variante anatomopathologique à ce médicament. Les résultats sont discutés en établissant la comparaison avec ceux de la littérature médicale révisée, et on fait les conclusions.

## NOTA ACLARATORIA

El resumen en ruso correspondiente a este trabajo, no puede ser publicado debido a deficiencias técnicas

## BIBLIOGRAFIA

1. *Arnell, G.C. et al.* The nephrotic syndrome. *Pediat Clin North Am* 18: 574, 1971.
2. *Hamburger, J. y otros.* Síndrome nefrótico, en su: *Nefrología, Barcelona, Toray, I: p. 301, 1967.*
3. *McLaren, R.* The natural history of nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 32: 162, 1957.
4. *Porras y otros.* Localización del área renal para practicar la biopsia renal. *Bol Med Hosp Inf Méx* 25: 1005, 1968.
5. *Pérez, A.A.* La biopsia puntural del riñón no megálico. Consideraciones generales y aporte de un nuevo método. *Bol Liga Contra el Cáncer* 25: 121, 1950.
6. *Galán, E.; Maso, C.* La biopsia renal en niños con nefrosis. Un estudio del daño glomerular y del efecto de los esteroides. *Rev Cub Ped* 30: 227, 1958.
7. *Cornu, G. et al.* Le syndrome nephrotique idiopathique chez l'enfant. *Acta Paediat Belg* 27: 305, 1973.
8. *Habib, R.* Classification des glomerulopathies. Apport de la biopsie renal au demembrement des glomerulonephrites aiguës, sub-aiguës et chroniques, en: *Congreso Internacional de Pediatría, 14, Buenos Aires, 1974; Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana* 8: pág. 193, 1974.
9. *Silva, M y otros.* El síndrome nefrótico del niño. *Histología y respuesta al tratamiento esteroïdal.* *Rev Chilena de Pediatría* 1: 36, 1970.
10. *Royer, P. y otros.* Tratamiento de los síndromes nefróticos. *Problemas actuales de nefrología infantil.* Barcelona, Toray, pág. 322, 1965.
11. *Royer, P. y otros.* Síndrome nefrótico congénito y familiar. *Problemas actuales de nefrología infantil.* Barcelona, Toray, pág. 294, 1965.
12. *Churg, J. et al.* Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1: 1299, 1970.

13. *Habib, R.* Le syndrome nephrotique primitif de l'infant. *Presse Med* 79: 1733, 1971.
14. *White, R.H.R. et al.* Clinicopathological nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1: 1353, 1970.
15. *Cornfeld, D. et al.* Nephrosis. A long term study of children treated with corticosteroid. *J Ped* 68: 507, 1966.
16. *Alvarez, J. y otros.* Síndrome nefrótico. Correlación anatomoclínica de 40 casos. *Rev Clin Esp* 108: 294, 1963.
17. *Hoekstra, R. et al.* Pediatric clinicopathology conference: Nephrotic syndrome and renal failure in a child. Resume of a case. *Mayo Clin Proc* 46: 352, 1971.
18. *Spitzer, A.* Cyclofosfamida in the treatment of nephrotic syndrome in childhood. *Pediatrics* 50: 358, 1972.
19. *García, R.; Gordillo, G.* Correlación de la selectividad de la proteinuria con la respuesta a la corticoterapia en el síndrome nefrótico idiopático. *Bo: Med Hosp Inf (Méx)* 28: 37, 1971.
20. *Cambiano, C.* Signos nefróticos en el síndrome nefrótico del niño. Su importancia pronóstica. *Arch Arg Ped* 70: 124, 1972.
21. *Habib, R.; Gubler, M.C.* Les lésions glomérulaires focales de syndromes nefrotiques Idiopathiques de l'enfant. A propos 49 observations. *Nephron* 8: 382, 1971.
22. *Hyman, L.; Burkholder, P.* Focal sclerosing glomerulonephropathy with hialinosis. *J Pediat* 84: 217, 1974.
23. *Mota, H.F.; Gordillo, P.G.* Síndrome nefrótico con hialinización glomerular segmentaria en niños. *Bo: Med Hosp Inf (Méx)* 28: 13, 1971.
24. *Hoyer, R. et al.* Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 2: 343, 1972.
25. *Magrans, Ch. y otros.* Simposio sobre glomerulopatías. *Boletín Nefrológico* 23: 22, 1974.
26. *Arnell, G.C.* Management of the nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 43: 257, 1968.
27. *Anders, D. y otros.* Estudio durante un largo periodo de tiempo del síndrome nefrótico en la infancia. *Acta Pediat* 4: 327, 1974 (Referata).
28. *Augusto, F. I.* Conducta diagnóstica y terapéutica ante los síndromes nefróticos de la infancia. *Prensa Med Argentina* 50: 854, 1963.
29. *Arnell, G.C. et al.* Long-term assessment of steroid therapy in childhood with nephrosis. *Lancet* 2: 819, 1966.
30. *Cameron, J.S. et al.* Cyclophosphamide in adult onset nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 1397, 1972.
31. *Cameron, J.S.* Histology protein clearance and responses to treatment in the nephrotic syndrome. *Br Med J* 4: 352, 1968.
32. *Callis, L. y otros.* Resultados terapéuticos en 103 casos de síndrome nefrótico en la infancia. *Rev Esp Ped* 29: 841, 1973 (Referata).
33. *De la Cruz, J. y otros.* Síndrome nefrótico. *Rev Soc Ped Pueric* 5: 137, 1963.
34. *Abramowicz, M. et al.* Dogma disputed: Alternate day steroid therapy in the nephrotic syndrome in childhood. *J Pediat* 76: 336, 1970.
35. *Calcagno, P.L.; Rubin, M.I.* Physiologic considerations concerning corticosteroid therapy and complications in the nephrotic syndrome. *J Ped* 58: 686, 1961.
36. *Debauchez, C.* Estado actual del tratamiento de los síndromes nefróticos en el niño. *Prog Pediat Pueric* 9: 128, 1966.
37. *Linshaw, M.A.; Gruskin, A.B.* Management of the nephrotic syndrome. A summary of progress in the use of immunosuppressive therapy. *Clin Ped* 13: 45, 1974.
38. *Miller, R.D. y otros.* Resultados a largo plazo de la terapia con esteroides en adultos con síndrome nefrótico idiopático. *Rev Clin Esp* 118: 491, 1970.
39. *Orsini, A. et al.* Resultats du traitement des syndromes nephropatiques de l'enfant per corticothérapie d'une durée inferieure a 3 mois. A propos de 28 observations. *Pediatric* 27: 721, 1972.
40. *Scaglione, P. R.* A complication in treatment of nephrosis. *Pediatrics* 21: 337, 1958.
41. *Saxena, K.M.; Crawford, J.D.* The treatment of nephrosis. *New Engl J Med* 272: 522, 1965.
42. *Someschein, H. et al.* The nephrotic syndrome in children. Differentiation into two clinically recognizable groups. *Clin Ped* 5: 527, 1966.
43. *Soyka, L.F.; Saxena, K.M.* Alternate day steroid therapy for nephrotic syndrome. *JAMA* 192: 225, 1965.
44. *Barrat, T.M.; Soothill, J.F.* Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2: 749, 1970.

45. *Bridgman, J.F. et al.* Complications during clorifibrate treatment of nephrotic syndrome with hiperlipoproteinemia. *Lancet* 2: 506, 1972.
46. *Cameron, J.S. et al.* Cyclophosphamide in adult onset nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 1397, 1972.
47. *Drumond, K. M. et al.* Cyclophosphamide in the nephrotic syndrome of childhood. *Can Med Ass J* 98: 524, 1968.
48. *Berger, M. y otros.* Clorambucil o ciclofosfamida en el tratamiento de la nefrosis. *J Pediatr* 84: 310, 1974.
49. *McDonald, J. et al.* Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 2: 980, 1974.
50. *Piantoni, C. y otros.* El cloranfenicol como inmunosupresor en el tratamiento del síndrome nefrótico del niño. *Arch Arg Pediat* 68: 191, 1970.
51. *Rizvi, S.W.A. et al.* Cyclophosphamide in minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 229, 1972.
52. *Spitzer, A. et al.* Propective control trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 423, 1974.
53. *Spitzer, A. et al.* Immunosuppressive drugs in nephrotic syndrome. *Pediatrics* 49: 472, 1972 (Letters).
54. *Habib, R.; Gubler, M.C.* Les lésions glomérulaires focales des syndromes néphropatiques idiopathiques de l'enfant. *Nephron* 8: 382, 1971.
55. *White, R.H.R.; Cameron, J.S.* Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome. *Br Med J* 2: 853, 1966.
56. *Pachioli, R.; Genova, R.* Long-term steroid-immunosuppressive treatment of the children nephrotic syndrome. *Pediatrics* 47: 731, 1971.
57. *Cameron, J.S. et al.* Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 4: 7, 1974.
58. *Quereshi, M.S.A. et al.* Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet* 2: 1290, 1972.
59. *Kumar, R. et al.* Cyclophosphamide and reproduction function. *Lancet* 1: 1212, 1972.
60. *Hyman, L.R. et al.* Testicular atrophy in a prepubescent male after cyclophosphamide therapy. *Lancet* 2: 426, 1972.
61. *Fairley, K.F. et al.* Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1972.
62. *Erwing, D.T. et al.* The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clinic Proc* 48: 697, 1973.

Recibido: enero 20, 1977.

Aprobado: mayo 17, 1977.