

Efecto del clorambucil en el síndrome nefrótico idiopático con mala respuesta a los corticosteroides

J. M. LOPEZ-GOMEZ, F. GOMEZ CAMPDERA, A. LUQUE, A. LECEA, M. J. CANALS y A. CERVERA.

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Veinticuatro niños con frecuentes brotes de síndrome nefrótico o corticodependencia fueron tratados con clorambucil, con una dosis total de 9,4-27,0 mg/kg. de peso en combinación con prednisona. El estudio histológico renal mostró una proliferación mesangial difusa en 10, nefropatía de mínimos cambios en 6, hialinosis segmentaria y focal en 3, fibrosis focal global en 2 y 3 pacientes no fueron biopsiados. Todos los pacientes con mínimos cambios o proliferación mesangial difusa, salvo uno, mejoraron su situación clínica, mientras que 4 de los 5 casos con hialinosis segmentaria y focal o fibrosis focal global no modificaron su evolución después del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento en dos grupos de pacientes establecidos según dosis total de clorambucil superior o inferior a 14 mg/kg., respectivamente. Leucopenia inferior a 3.000/mm³ se produjo en la tercera parte de los casos, en relación con la dosis total administrada ($p < 0,005$) e independientemente de edad y sexo. Concluimos que el clorambucil es un inmunosupresor eficaz en el tratamiento del síndrome nefrótico en pacientes con nefropatía de mínimos cambios o proliferación mesangial difusa, que su toxicidad inmediata no es importante y es fácil de controlar y que se deben realizar estudios controlados dirigidos a encontrar la dosis mínima eficaz que evite nuevos brotes de síndrome nefrótico.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Clorambucil. Nefropatía de mínimos cambios.

Assessment of chlorambucil effect in idiopathic nephrotic syndrome with poor response to corticosteroids.

SUMMARY

Twenty-four children with nephrotic syndrome who failed to previous corticosteroid treatment were treated with chlorambucil with a total dose of 9.4-27.0 mg/kg body weight in combination with prednisone. The renal histological examination showed a diffuse mesangial proliferation in 10 cases, minimal change nephropathy in 6, segmental and focal hialinosis in 3, focal global sclerosis in 2 and 3 patients were not biopsed. All the patients with minimal changes nephropathy or diffuse mesangial proliferation, but one, improved their clinical situation, while 4 from 5 patients with segmental and focal hialinosis or global focal sclerosis did not change their evolution after treatment. We found no significant differences in the effectiveness of the treatment between two groups of patients established with a total dose of chlorambucil upper or lower than 14 mg/kg body weight respectively. Leucopenia lower than 3.000 cells per cubic milimeter was found in 37.5 % patients, with a significant corelation to total dose ($p < 0.005$) and independently of age and sex. We conclude that chlorambucil in an usefull immunosuppressor in the treatment of patients with Nephrotic syndrome and minimal change nephropathy or diffuse mesangial proliferation, that early toxicity is not important and it is easy to control. New controlled trials will be necessary to found the effective minimal dose to avoid new relapse of the nephrotic syndrome.

Key words: Nephrotic Syndrome. Chlorambucil. Minimal Change Nephropathy.

Recibido: 12 de noviembre de 1982.
En forma definitiva: 3 de febrero de 1983.
Aceptado: 7 de febrero de 1983.
Correspondencia: J. M. López Gómez.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Provincial.
Madrid.

INTRODUCCION

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) evoluciona con desaparición de la proteinuria después del tratamiento con esteroides en la gran mayoría de los casos. Sólo en pocos pacientes no se produce una respuesta favorable. No obstante, entre los corticosensibles algunos se comportan con frecuentes brotes o como corticodependientes¹, precisando de un tratamiento casi continuado con esteroides, con los consiguientes efectos secundarios de este tipo de medicación^{2,3}.

Algunos agentes inmunosupresores, como el clorambucil^{4,5} y la ciclofosfamida^{6,7} han sido utilizados en el tratamiento del SNI, dando lugar a períodos de remisión más largos y con ello originando una menor necesidad de esteroides, con la consiguiente disminución de su toxicidad. Aunque la eficacia de estos dos agentes es similar en el tratamiento del SNI^{8,9}, algunos autores han sugerido que el clorambucil tiene una menor toxicidad y es mejor tolerado que la ciclofosfamida^{4,10}.

Los objetivos de este estudio son presentar la efectividad del clorambucil en la disminución de la recurrencia del SNI tratado con esteroides, establecer la necesidad de encontrar una dosis mínima efectiva y valorar su toxicidad.

MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1975 y junio de 1982 un total de 24 niños (16 varones y 8 hembras) diagnosticados de SNI, que previamente fueron tratados con prednisona solamente, fueron estudiados entre 8 y 78 meses después de haber recibido tratamiento con clorambucil. Las características clínicas de los pacientes quedan reflejadas en la tabla I. Sus edades en el momento del tratamiento oscilaron entre los 3,1 y los 10,1 años. De ellos, 5 casos eran corticorresistentes, 4 eran corticorresistentes tardíos, 9 corticodependientes y 6 se comportaron con frecuentes brotes^{11,12}. En todos los pacientes, salvo en 3, se realizó una biopsia renal antes del tratamiento con clorambucil, que se estudió mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia. El estudio histológico renal mostró proliferación mesangial difusa (PMD) en 10 pacientes, nefropatía de mínimos cambios (NMC) en 6, hialinosis segmentaria y focal (HSF) en 3 y fibrosis focal global (FFG) en 2.

Todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con clorambucil, habían recibido entre uno y siete ciclos de prednisona, a razón de 2 mg/kg. de peso/día, dosis mantenida hasta una semana después de desaparecer la proteinuria y posteriormente administrada en días alternos, con disminución progresiva hasta completar el ciclo. La duración completa del tratamiento fue de 8 semanas en unos casos y de 16 en otros. El tratamiento con clorambucil se administró oralmente y simultáneamente con un ciclo de prednisona a razón de 0,2 mg/kg. de peso/día, con una dosis acumulativa que osciló entre los 9,4 y 27 mg/kg. de peso (media de 17,2) y una duración total de 7,2 a 20,8 semanas (media de 13,3). Durante todo el tratamiento seguido se realizaron recuentos de leucocitos y plaquetas una o dos veces en semana, completándose con urinoanálisis simultáneo. La dosis de clorambucil fue disminuida a la mitad cuando el recuento de leucocitos era inferior a 5.000 por milímetro cúbico y suspendida cuando era inferior a 3.000.

La comparación estadística entre las distintas muestras fue realizada mediante el test t de Student y la distribución de χ^2 .

RESULTADOS

La respuesta producida tras el tratamiento con clorambucil estaba en relación con los hallazgos histológicos y con la forma de presentación clínica de cada paciente (tabla II). Los niños que habían presentado una NMC mejoraron en su totalidad, de modo que la mitad siguieron en remisión completa y la otra mitad presentaron algún nuevo brote aislado. Los 3 pacientes no biopsiados evolucionaron hacia la remisión completa. De los 10 casos que mostraron una PMD sólo uno permaneció como corticorresistente después del tratamiento con clorambucil, y de los 9 restantes otro de ellos presentó un nuevo brote de síndrome nefrótico 14 meses después de terminar con el tratamiento. De los 2 pacientes con FFG que se comportaron como corticorresistentes en un principio, uno de ellos presentó otro brote de síndrome nefrótico a los 13 meses, que respondió a un nuevo ciclo de prednisona, mientras que el otro no vio afectado su curso clínico. La situación clínica de los 3 casos con HSF no se modificó después del tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, y valorando la situación antes del tratamiento de los 9 pacientes que se comportaron como corticorresistentes, en un caso se produjo una remisión completa, cuya histología correspondía a una FFG, y de los restantes la mitad tuvieron remisiones tardías espontáneas (3 PMD y un NMC) y la otra mitad no experimentó variaciones (3 HSF y un FFG). Estos datos suponen una mejoría global del 55,5 %, incluyendo las remisiones tardías, cuya relación con el tratamiento puede ser cuestionable. En cambio, entre los 15 pacientes que inicialmente se presentaron como corticodependientes o con frecuentes brotes al 93,3 % experimentaron una mejoría clínica y sólo uno de los casos, que histológicamente correspondía a una PMD, evolucionó hacia la corticorresistencia después del tratamiento. Esta diferencia entre los porcentajes de mejoría en los dos grupos es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La figura 1 muestra una comparación de las curvas actuariales de remisión completa de los pacientes tratados con clorambucil, según el comportamiento que presentaron previamente ante el tratamiento con esteroides¹³. En ella se aprecia una diferencia importante entre los tres grupos. Dos tercios de los niños con frecuentes brotes presentan una remisión completa al cabo de los 5 años, mientras que la esperanza de remisión completa es sólo de la quinta parte de aquellos que se comportan como corticodependientes y nula en los corticorresistentes.

Con el fin de estudiar el papel de las distintas dosis administradas sobre los casos que evolucionaron favorablemente se excluyeron aquellos que clínicamente presentaban una corticorresistencia, y con el fin de establecer dos grupos uniformes desde el punto de vista histológico se excluye también el paciente que quedaba con una FFG. De este modo se establecieron dos grupos de

TABLA I

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON CLORAMBUCIL

Paciente núm.	Sexo	Edad * (años)	Histología	N.º brotes	Comportamiento clínico	Dosis (mg/kg.)	Seguimiento (meses)
1	H	8,0	PMD	7	CD	9,4	8
2	V	4,7	PMD	6	CD	19,6	39
3	V	6,5	HSF	—	CR	24,8	55
4	V	3,1	PMD	3	CR	27,0	51
5	H	5,0	PMD	5	CD	11,2	10
6	H	5,1	NB	4	FB	23,0	53
7	V	7,5	PMD	3	CR	11,8	23
8	V	5,0	NMC	4	CD	14,7	29
9	H	9,2	HSF	3	CR	11,1	17
10	V	3,5	NB	2	FB	10,4	17
11	V	10,1	NMC	5	CR	22,0	53
12	H	7,0	FG	—	CR	16,2	38
13	H	5,5	NB	4	FB	23,8	60
14	V	4,0	PMD	7	FB	12,3	37
15	V	5,3	NMC	5	CD	10,2	15
16	V	5,4	NMC	2	FB	27,0	78
17	H	3,2	FFG	—	CR	21,0	55
18	V	3,6	PMD	—	CR	11,0	34
19	V	4,3	NMC	4	CD	11,2	25
20	V	5,3	PMD	3	FB	27,0	56
21	V	4,5	PMD	6	CD	11,2	17
22	H	5,5	HSF	—	CR	24,0	65
23	V	4,2	PMD	3	CD	11,4	8
24	V	5,5	NMC	2	CD	22,2	57

* Edad en el momento del tratamiento. PMD: Proliferación mesangial difusa. NMC: Nefropatía de mínimos cambios. HSF: Hialinosis segmentaria y focal. FFG: Fibrosis focal global. NB: No biopsiado. CD: Corticodependiente. FB: Frecuentes brotes. CR: Corticorresistente.

TABLA II

COMPORTAMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CLORAMBUCIL, SEGUN LAS DISTINTAS FORMAS HISTOLOGICAS

Pretrat.	CR			FB-CD			Total
	R	RT	CR	R	IB	CR	
PMD	—	3	—	5	1	1	10
NMC	—	1	—	2	3	—	6
FFG	1	—	1	—	—	—	2
HSF	—	—	3	—	—	—	3
NB	—	—	—	3	—	—	3
Total	1	4	4	10	4	1	
Mejoría	55,5 %			93,3 %			

CR: Corticorresistencia. FB: Frecuentes brotes. CD: Corticodependencia. R: Remisión completa. RT: Remisión tardía. IB: Infrecuentes brotes.

pacientes en función de la dosis total recibida, superior o inferior a 14 mg/kg., respectivamente (tabla III). El primer grupo, formado por 8 pacientes, había recibido una dosis total de $23,0 \pm 3,9$ mg/kg. ($\bar{X} \pm DS$), mientras que el segundo grupo, formado por 10 pacientes, tuvo una dosis total media de $11,0 \pm 0,82$ ($\bar{X} \pm DS$). Analizando las respuestas obtenidas después del tratamiento se demuestra que en el grupo con menor dosis el porcentaje de casos que remiten temprana y totalmente es mayor que en el grupo de dosis más alta, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($X^2 = 2,40$, tabla IV).

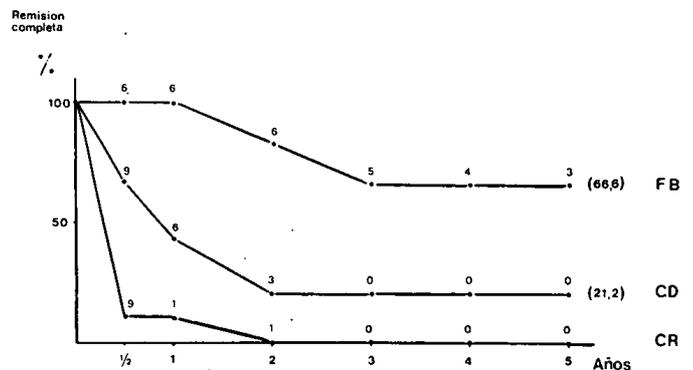


Fig. 1.—Análisis actuarial de los pacientes en remisión completa (sin nuevos brotes de síndrome nefrótico) después del tratamiento con clorambucil (13). Los números entre paréntesis indican el número de pacientes en remisión en cada intervalo de tiempo. FB: Frecuentes brotes. CD: Corticodependientes. CR: Corticorresistentes.

La leucopenia fue el principal efecto secundario encontrado. Cuando ésta fue inferior a $3.000/mm^3$ se suspendió temporalmente la administración del inmunosupresor y fue necesario llevarlo a cabo en 9 de los 24 pacientes (37,5%). En 2 de estos 9 pacientes no se pudo continuar con el tratamiento. La leucopenia no mostró relación con la edad en el momento de administrar la droga ni con el sexo (tabla V). En cambio, los pacientes que presentaron leucopenia importante recibieron una dosis total de clorambucil, significativamente más alta que aquellos que no la desarrollaron ($p < 0,005$). Del resto de las complicaciones descritas en el tratamiento con

TABLA III

GRUPOS ESTABLECIDOS SEGUN DOSIS TOTAL RECIBIDA DE CLORAMBUCIL

	PMD	NMC	NB	Total
> 14 mg/kg. 23,0 ± 3,9	2	4	2	8
< 14 mg/kg. 11,0 ± 0,82	7	2	1	10

$\bar{X} \pm DS$

PMD: Proliferación mesangial difusa. NMC: Nefropatía de mínimos cambios. NB: No biopsiado.

TABLA IV

RESPUESTA DE LOS GRUPOS ESTABLECIDOS SEGUN DOSIS RECIBIDA DE CLORAMBUCIL DESPUES DEL TRATAMIENTO

	R	RT	IB	Total
> 14 mg/kg.	3	2	3	8
< 14 mg/kg.	7	2	1	10

R: Remisión completa. RT: Remisión tardía. IB: Infrecuentes brotes.

TABLA V

RELACION ENTRE LA EXISTENCIA O AUSENCIA DE LEUCOPENIA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON CLORAMBUCIL Y LA EDAD, SEXO Y DOSIS TOTAL RECIBIDA

	Leucopenia	No leucopenia	P
Edad (años)	5,18 ± 1,26	5,23 ± 2,30	NS *
Sexo	5 V, 4 H	11 V, 4 H	NS **
Dosis total (mg/kg.)	21,7 ± 5,2	14,2 ± 5,5	< 0,005 *

* Test t de Student. ** Prueba de χ^2 . Datos expresados por la media ± DS.

clorambucil ^{4,10,14} sólo encontramos infecciones virales o bacterianas durante el tratamiento en 2 pacientes.

DISCUSION

El tratamiento con agentes alquilantes, como el clorambucil y la ciclofosfamida, consigue remisiones más estables en pacientes con síndrome nefrótico que se comportan como corticodependientes o frecuentes brotes tras el tratamiento esteroideo ^{4,10}. El análisis global de los resultados obtenidos en la serie de pacientes estudiados sugiere que el clorambucil es una droga efectiva en el manejo del SNI que no responde favorablemente al tratamiento previo con esteroides, aunque la respuesta depende de la variante histológica que presenta cada caso en particular. Aunque globalmente el 79 % de nuestra serie presenta una mejoría en su evolución al remitir el síndrome nefrótico o presentar algún brote nuevo aislado y corticosensible, se distinguen claramente aquellos que histológicamente mostraron una nefropatía de mínimos cambios o una hiper celularidad mesangial difusa, en los

que la respuesta favorable fue superior al 90 % de los casos, frente a aquellos casos cuya histología correspondía a una glomerulosclerosis segmentaria y focal o a una fibrosis focal global, en los que la respuesta al clorambucil fue mala, salvo en un caso. No obstante, el grupo de pacientes tratado fue muy reducido para sacar conclusiones útiles. Aunque también podemos hacer una distinción en la respuesta según el comportamiento seguido tras el tratamiento con esteroides, este hecho parece estar en relación con la forma histológica, ya que en el grupo corticorresistente se encontraban los casos con hialinosis segmentaria y focal.

El análisis actuarial de nuestros casos muestra unos resultados globales peores que los de WILLIAMS y cols. ¹⁵, que encuentran una remisión del 80 % a los 5 años. Sin embargo, es importante señalar que en el grupo de pacientes que ellos estudiaron el 87 % de los casos biopsiados correspondían a una NMC y los restantes presentaban una leve proliferación mesangial, mientras que entre nuestros casos sólo un 25 % era portador de una NMC, hecho que no permite hacer comparaciones útiles entre las dos casuísticas. En cambio, nuestros resultados pueden considerarse mejores de los del estudio multicéntrico alemán ⁹ por las mismas razones ya aludidas. No obstante, es necesario precisar que la mayoría de los fracasos resultantes de análisis actuarial han presentado sólo algún brote aislado de síndrome nefrótico y que se encuentran en fase de remisión.

Los resultados obtenidos con clorambucil son semejantes a los logrados en otras series con ciclofosfamida. El estudio conjunto realizado por el Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie ^{8,9} no muestra diferencias en los resultados conseguidos entre los pacientes tratados con ciclofosfamida y los tratados con clorambucil. Hoy en día no existen experiencias suficientes para sugerir la utilización de uno de estos dos agentes alquilantes por sus mejores resultados. No obstante, parece que el clorambucil es mejor tolerado por no tener los efectos secundarios inmediatos que presenta la ciclofosfamida, especialmente en niños ⁴. En cambio, otros autores sugieren que el clorambucil puede producir una mayor toxicidad gonadal en varones, especialmente cuando la dosis acumulada es superior a 7-8 mg. por kg. de peso ^{9,16}. Por todo ello parece necesario analizar amplias series de pacientes tratados con ambos inmunosupresores para poder sacar conclusiones objetivas sobre la elección de una de las dos drogas.

El principal efecto secundario encontrado en nuestra serie fue la leucopenia, que obligó a suspender el tratamiento en el 37,5 % de los casos. No parece que esta complicación esté relacionada ni con la edad del paciente ni con el sexo, y, en cambio, guarda una relación estrecha con la dosis total administrada.

Hasta la actualidad no se ha encontrado la dosis mínima efectiva capaz de inducir la remisión del síndrome nefrótico. En nuestra serie el grupo con menor dosis no mostró diferencias en la efectividad del tratamiento con

respecto al grupo en más dosificación. Aunque la dosis media acumulada en el primer grupo es de 11 mg/kg., las descripciones sobre la toxicidad gonadal a largo plazo con dosis superiores a los 8 mg/kg.^{9,16} sugieren la necesidad de realizar nuevos ensayos con dosis total inferior a 6-7 mg/kg., con el fin de evitar la toxicidad sobre gónadas, así como otros efectos secundarios a la dosis total acumulada, entre los que destaca mayor incidencia de procesos malignos^{17,18}. En cualquier caso, el tratamiento con inmunosupresores debe realizarse siempre junto a un ciclo de esteroides, ya que de este modo se disminuyen considerablemente los efectos tóxicos^{4,9,19}.

A la vista de los datos obtenidos en nuestra serie podemos afirmar que el clorambucil es un inmunosupresor de gran utilidad en el tratamiento del SNI en que previamente han fracasado los esteroides. No obstante, la respuesta depende de gran parte del cuadro histológico, de tal modo que la esperanza media de mejoría es buena en aquellos casos con NMC o en aquellos que presentan una hiperplasia mesangial²⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNETT, H. L.: «The natural and treatment history of glomerular diseases in children». A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. Proc. 6th Congr. Nephrol. Florence, 1975, pp. 470-85. Karger, Basel, 1976.
2. LAM, C. N., y ARNEIL, G. C.: «Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis». *Arch. Dis. Child.*, 43: 589-94, 1968.
3. CORNFELD, D., y SCHAWARTZ, M. W.: «Nephrosis: a long-term study of children treated with corticosteroids». *J. Pediatr.*, 68: 507-15, 1966.
4. GRUPE, W. E.: «Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome». *J. Pediatr.*, 82: 598-606, 1973.
5. GRUPE, W. E.; MAKKER, S. P., y INGELFINGER, J. R.: «Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome». *N. Eng. J. Med.*, 295: 746-49, 1976.
6. ETTELDORF, J. N.; REOY, S.; SUMMITT, R. L.; SWEENEY, N. J.; WALL, H. P., y BERTON, W. M.: «Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic lipid nephrosis». *J. Pediatr.*, 70: 758-66, 1967.
7. MONCRIEFF, M. W.; WHITE, R. H. R.; OGG, C. S., y CAMERON, J. S.: «Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childhood». *Br. Med. J.*, 1: 666-71, 1969.
8. KROHN, H. P.: «Cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome». Proceedings of the fifth international Pediatric nephrology symposium, 1980, pp. 165-170. Ed. B. Truskin, M. E. Norman. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague, 1981.
9. ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PEDIATRISCHE NEPHROLOGIE: «Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence». *N. Eng. J. Med.*, 306: 451-454, 1982.
10. PASCUAL, J. F.; MOLINA, M., y LOPEZ, J.: «Long-term assessment of chlorambucil in children with nephrotic syndrome who fail to respond adequately to corticosteroids». *Contrib. Nephrol.*, 27: 65-74. Karger, Basel, 1981.
11. ABRAMOWICH, M.; BARNETT, H. L.; EDELMANN, C. M.; GRIEFER, I.; KOBAYASHI, O.; ARNEIL, G. C.; BARRON, B. A.; GORDILLO, G.; HALLMAN, N., y TIDDENS, H. A.: «Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome». A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. *Lancet*, 2: 959-961, 1970.
12. LOPEZ-GOMEZ, J. M.; CANALS, M. J.; GOMEZ CAMPDERA, F. J.; RENGEL, M.; BARCENAS, M. C.; MANCHEÑO, E., y LUQUE, A.: «Insuficiencia corticosuprarrenal en el síndrome nefrótico por mínimos cambios. Valor pronóstico». *Nefrología*, 1: 85-88, 1982.
13. CUTLER, S. J., y EDERER, F.: «Maximum utilization of the life table method in analyzing survival». *J. Chron. Dis.*, 8: 699-712, 1958.
14. BALVARTE, H. J.; GRUSKIN, A. B.; POLINSKY, PREBIS, J. W., y ROSEMBLUM, H.: «Chlorambucil therapy in the nephrotic syndrome». Proceedings of the fifth international Pediatric Nephrology Symposium, 1980, pp. 423-429. Ed. by B. Gruskin, M. E. Norman, Martinus Nijhoff Publishers. The Hague, 1981.
15. WILLIAMS, S. A.; MAKKER, S. P.; INGELFINGER, J. R., y GRUPE, W. E.: «Long-term evaluation of Chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood». *N. Eng. J. Med.*, 302: 929-33, 1980.
16. CALLIS, L.; NIETO, J.; VILA, A., y RENDE, J.: «Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: a reappraisal of its gonadal toxicity». *J. Pediatr.*, 97: 653-656, 1980.
17. CAMERON, S.: «Chlorambucil and leukemia». *N. Eng. J. Med.*, 296: 1065, 1977.
18. ROBERTS, M. M., y BELL, R.: «Acute leukaemia after immunosuppressive therapy». *Lancet*, 2: 768-770, 1976.
19. GUESRY, P.; LENOIR, G., y BROYER, M.: «Gonadal effects of chlorambucil given to prepuberal and puberal boys for nephrotic syndrome». *J. Pediatr.*, 92: 299-303, 1978.
20. «Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and diffuse mesangial hypercellularity». A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. *Kidney. Int.*, 20: 765-71, 1981.