

EDITORIALES

*Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño***M. Broyer**

Hospital des Enfants Malades. París (Francia)

El síndrome nefrótico idiopático del niño, sobre todo por lo que se refiere a sus formas recidivantes, continúa planteando una serie de problemas terapéuticos pese a los progresos registrados en su tratamiento. Si hubiera que describir de forma escueta las grandes etapas de la terapéutica de esta enfermedad, habría que recordar de entrada que el primer progreso real vino de la mano de los antibióticos; la mortalidad por infección severa era frecuente en el seno de esta enfermedad antes de la era de los antibióticos. El descubrimiento de la eficacia de los esteroides años más tarde no modificó de forma inmediata la supervivencia de estos enfermos. Efectivamente, primero hubo que aprender a manejar estos medicamentos, cuyos temibles efectos secundarios aparecieron con el tiempo y no fue sino hasta el comienzo de los años setenta cuando se impuso de forma progresiva la pauta de administración discontinua de los esteroides, una forma mejor tolerada y que permitía mantener en remisión a numerosos enfermos, limitando los estragos causados por esta medicación. Ya desde el comienzo de los años sesenta se había observado que los agentes alquilantes podrían tener una cierta eficacia en las formas más graves. Este tipo de tratamiento fue muy utilizado hasta la mitad de la década de los setenta. Por entonces el descubrimiento de efectos secundarios graves, en especial la toxicidad gonadal, indujo a limitar seriamente su empleo y trajo consigo, en consecuencia, una mayor dificultad para controlar la enfermedad. En este breve bosquejo histórico del proceso surge de nuevo el concepto de que la gravedad de la enfermedad parece, a fin de cuentas, más en relación con los efectos secundarios de los medicamentos prescritos que con la evolución de la nefropatía propiamente dicha.

Recientemente ha aparecido una nueva arma en el arsenal terapéutico del síndrome nefrótico idiopático: la ciclosporina. Todavía es muy pronto para medir el impacto que pueda tener este medicamento sobre la evolución general del proceso. Es probable que tenga que pasar bastante tiempo para que su utilidad se va-

lore adecuadamente, como ha ocurrido con la corticoterapia y los citostáticos.

El objetivo de este editorial es describir de una forma breve las indicaciones terapéuticas del síndrome nefrótico idiopático en el año 1988.

En primer lugar, ¿cuál es el tratamiento más adecuado en el primer brote? En general, la asociación de una proteinuria masiva y de un síndrome nefrótico clínico no plantea problemas diagnósticos, de forma que la biopsia renal resulta superflua en este estadio, por lo menos en lo que se refiere a los casos típicos: edad de aparición entre uno y ocho años y sintomatología pura, es decir, sin hematuria ni insuficiencia renal.

En la práctica, tras un período de diez a quince días de observación clínica que permite establecer el diagnóstico y de constatar en ocasiones una evolución favorable de forma espontánea, se instaura un tratamiento de ataque sobre el que existe una cierta unanimidad. Este tratamiento consiste en prednisona a una dosis de 60 mg/m²/día en dos tomas durante un mes. El riesgo de complicaciones cutáneas definitivas (estrías) en los niños mayores, en particular durante el período de la pubertad, hace aconsejable evitar la administración de una dosis superior a los 60 mg. diarios, cualquiera que sea el tamaño del paciente.

Se define la corticorresistencia como la ausencia total de respuesta tras un mes del tratamiento diario a las dosis que acabamos de describir, seguido de tres choques de metilprednisolona de 1 g/1,73 m². Esta definición, de alguna manera arbitraria, ha sido mantenida por el Club Francés de Nefrología Pediátrica para sus trabajos cooperativos. También se puede observar una corticorresistencia o una sensibilidad parcial. Como norma general se obtiene la remisión durante los diez a veinte días siguientes al comienzo del tratamiento, pero la pauta que se admite habitualmente conlleva el mantenimiento de la dosis de ataque durante un período de cuatro semanas, después de las cuales se continúa el tratamiento esteroideo a días alternos en una sola toma por la mañana durante los dos meses siguientes, con lo que la dosis que se administra cada cuarenta y ocho horas es, finalmente, la mitad de la que se daba en el momento

Correspondencia: Dr. Michel Broyer.
Hospital des Enfants Malades.
París (France).

inicial, disminuyendo posteriormente dicha dosis en un plazo de seis semanas hasta suspenderla. Ello implica una duración total del tratamiento del primer brote de cuatro meses y medio. Este esquema, planteado de forma empírica al comienzo de los años sesenta, se ha visto reafirmado por estudios realizados recientemente en el seno del Club Francés de Nefrología Pediátrica: un tratamiento más prolongado (un año) resulta inútil, puesto que no disminuye en absoluto el riesgo de recaídas, mientras que a la inversa, un tratamiento más corto, a dosis diarias durante dos a tres semanas y alternas y decrecientes durante las seis semanas siguientes, aumenta el riesgo de recaída³. El tratamiento de ataque permite establecer la respuesta a la corticoterapia: la gran mayoría de los síndromes nefróticos del niño (90 %) son corticosensibles.

Síndrome nefrótico corticosensible

Una vez obtenida la remisión, el brote inicial puede ser el único que presente el enfermo, lo que no ocurre más que en un 20 ó 30 % de los casos; los restantes van a recaer, y es precisamente el tratamiento de estas formas recidivantes lo que constituye la principal preocupación de los nefrólogos pediatras. Hay que distinguir además distintos tipos de síndrome nefrótico según sea el tipo de recaída, pudiéndose clasificar en tres estadios de gravedad.

Por un lado, están las recidivas aisladas que aparecen distanciadas de la supresión del tratamiento esteroideo (como mínimo seis meses); las frecuentes recidivas aparecen tras la suspensión o en las semanas que siguen a la misma; por fin las formas llamadas corticodependientes se caracterizan porque en ellas las recaídas aparecen en el seno de la corticoterapia cuando se intentan disminuir las dosis de esteroides administradas.

En el caso de las recidivas aisladas, se puede tratar cada una de ellas de la misma forma que la primera, pasando a una pauta alterna a los tres o cuatro días de conseguir la remisión y sin superar en total los cuatro o cinco meses.

Los enfermos con frecuentes recidivas y los corticodependientes parecen beneficiarse de un enfoque diferente descrito desde hace mucho tiempo con la denominación de «corticoterapia alterna prolongada»⁴. Esta pauta consiste esquemáticamente en dejar al enfermo con un tratamiento esteroideo alterno a dosis mínimas de 1/4 a 1/2 mg/kg. si es posible, con lo que se persigue de alguna manera efectuar un tratamiento preventivo de las recaídas que, sin embargo, no se evitan de forma definitiva y cuando aparecen deben tratarse con una pauta diaria a dosis más elevadas el tiempo necesario para conseguir la remisión. En este esquema el tratamiento alterno a dosis

bajas se continúa dieciocho meses después de la última recaída, momento en el que puede efectuarse un intento de interrupción del tratamiento.

Este enfoque terapéutico es radicalmente diferente del que se ha aplicado en los protocolos del ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), que no implica más que un tratamiento breve de uno o dos meses en cada recaída⁵, lo que significa finalmente en algunos enfermos multiplicar el número de recaídas tras la suspensión del tratamiento sin conseguir ningún beneficio para el paciente y con el riesgo de recibir al final una dosis acumulativa de esteroides más importante que con la pauta prolongada. Es por esta razón por la que nosotros nos inclinamos decididamente en contra de este enfoque terapéutico y por el contrario recomendamos la pauta de corticoterapia alterna prolongada, aunque no permita una definición tan precisa de la enfermedad.

Cuando un niño padece una serie de recaídas, resulta difícil decir cuál será la duración del proceso y cuánto tiempo habrá que mantener el protocolo de tipo preventivo. Un cierto número de enfermos entran en remisión prolongada tras varios años, pero otros siguen recayendo diez o quince años después del comienzo, e incluso más. El movimiento de retirada que han efectuado los médicos con respecto al tratamiento inmunosupresor ha aumentado en gran manera el número de casos, cuya evolución no parece interrumpirse nunca.

Como decíamos en la introducción, los agentes alquilantes se emplearon profusamente en los años 1965-1975 en los casos recidivantes durante períodos prolongados de tiempo, que a menudo sobrepasaron los seis y los doce meses. El resultado de estos tratamientos, analizado de diez a quince años más tarde, muestra sus ventajas sobre la evolución espontánea del síndrome nefrótico, con una tasa de remisión permanente que alcanza, o incluso supera, el 80 %⁶. Tras constatar la existencia de complicaciones secundarias a estos tratamientos, especialmente el riesgo de esterilidad en los varones⁷, se ha producido una disminución en la utilización de los agentes alquilantes. Por una parte, se ha acortado la duración de estos tratamientos, de manera que no se alcancen las dosis susceptibles de inducir toxicidad gonadal, que según las estimaciones actuales, pueden aparecer con una dosis acumulativa de más de 8 mg/kg. para el clorambucil y de 150 mg/kg. para la ciclofosfamida. Por otra parte, las indicaciones de estos tratamientos se han limitado a las contraindicaciones de los esteroides, sea por efectos secundarios, sea por razones de índole psicosocial. Ha sido en esta situación cuando la cariolisina (metil bis beta cloretilamina, mostaza nitrogenada o clormetina) se ha puesto de moda durante un cierto tiempo.

Los resultados que pueden esperarse de estos tratamientos inmunosupresores, cuando se administran a

dosis acumulativas reducidas, distan de ser siempre buenos. Son muy diferentes de una serie a otra, lo que sucede como consecuencia de las diferentes indicaciones y definiciones adoptadas en cada caso: de un 34 a un 65 % de enfermos en remisión cuatro o cinco años después de un tratamiento de ocho semanas con ciclofosfamida⁸⁻¹⁰, 91 % cuatro años después de un tratamiento de menos de seis meses con clorambucil¹¹, de un 15 a un 30 % solamente tres años después de un ciclo de cariolisina^{12, 13}. Estos resultados son incluso peores en los casos de los llamados síndromes nefróticos corticodependientes a dosis elevadas, es decir, aquellos que recidivan al alcanzar dosis de esteroides todavía altas, de tal forma que algunos autores consideran estos casos como una contraindicación de los agentes alquilantes por estimarlos ineficaces¹⁴. Otros, sin embargo, obtienen resultados diferentes, especialmente con el clorambucil y discrepan, por tanto, de esta opinión¹⁵. Se ha dicho también que en caso de recaída tras la administración de un inmunosupresor, la enfermedad puede hacerse menos evolutiva, las recaídas más espaciadas y la dosis de esteroides necesarias menos elevadas.

El temor de los efectos secundarios de los inmunosupresores ha inducido a investigar otros caminos desde hace algunos años. Se puede citar aquí el caso del levamisol. Los primeros estudios con este medicamento han dado resultados muy prometedores¹⁶. Se han señalado igualmente unos resultados interesantes en estudios recientes^{17, 18}. Nuestras propias conclusiones con el levamisol deben ser matizadas: la mitad de los enfermos con síndrome nefrótico recidivante que hemos tratado parecen mejorar claramente tras la administración del levamisol, a dosis de 2,5 mg/kg. dos días a la semana, lográndose una disminución de cerca del 50 % de la dosis de prednisona administrada previamente, sin que se hayan observado remisiones prolongadas¹⁹. Existe en el momento actual un ensayo prospectivo multicéntrico dirigido por el Club Francés de Nefrología Pediátrica, que probablemente permitirá confirmar la utilidad del levamisol y precisar sus indicaciones.

Más recientemente se ha señalado que la ciclosporina posee efectos terapéuticos en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático²⁰⁻²². Los datos existentes en la literatura son todavía muy insuficientes para poder decir con exactitud el lugar que puede ocupar este nuevo fármaco en el manejo del síndrome nefrótico. De las observaciones preliminares se desprende que la ciclosporina es capaz de inducir o de mantener la remisión en los casos de síndrome nefrótico corticosensible y recidivante en ausencia de tratamiento esteroideo, pero que este resultado no suele ser duradero y desaparece al suspender su administración²³, de forma que los «corticodependientes» se convierten así en «ciclosporindependien-

tes». Sin embargo, esta acción es inconstante y en algunos casos resulta necesario recurrir a la corticoterapia para inducir de nuevo la remisión en el enfermo tras producirse una recaída bajo tratamiento con ciclosporina. Dada la nefrotoxicidad potencial de este medicamento, resulta deseable que los estudios que se lleven a cabo para valorar su utilidad sean efectuados por equipos acostumbrados a su manejo. Es posible que la ciclosporina constituya la alternativa a un tratamiento esteroideo intolerable, al menos de forma temporal, y que, por otra parte, algunos casos puedan ser controlados mediante una asociación ciclosporina-prednisona a dosis reducidas, buscando una acción sinérgica que permita disminuir los efectos secundarios de los dos medicamentos.

Dada la prolongación indefinida de los tratamientos con efectos secundarios nada desdeñables, y teniendo en cuenta la fatiga que ello produce en las familias y en los propios médicos, puede caerse en la tentación de interrumpir todo tipo de tratamiento en algunos casos. Sin embargo, hay que señalar que existe un riesgo (difícil de valorar) de evolución a la insuficiencia renal si se deja permanecer durante años una proteinuria masiva. Entre los nueve casos de insuficiencia renal terminal registrados en enfermos diagnosticados inicialmente de síndrome nefrótico corticosensible que hemos tenido ocasión de observar, existen cinco casos a los que se dejó sin tratamiento, con la peculiaridad de que incluso el último brote era todavía corticosensible y que han evolucionado tras un período de siete a quince años hacia un estadio terminal²⁴. Es preciso, por tanto, considerar este aspecto antes de abandonar la idea de mantener en remisión a un enfermo corticosensible. Es en estos casos «desesperantes» en los que se discute la repetición de dosis unitariamente no gonadotóxicas de ciclofosfamida o de clorambucil, pero cuyos efectos acumulativos serán probablemente causa de una esterilidad en los varones, o como hemos sugerido anteriormente, la ciclosporina administrada de forma prolongada con su riesgo (bien es verdad que controlable) de nefrotoxicidad.

Síndrome nefrótico corticorresistente

Representan del 10 al 20 % de los casos según las series. Se trata de las formas más graves del síndrome nefrótico idiopático dado el riesgo que comporta su evolución a la insuficiencia renal, habitualmente tras un período de tiempo muy prolongado. Pese a haberse realizado diversos estudios controlados, resulta difícil describir la eficacia de las diversas terapéuticas utilizadas en esta situación. Con frecuencia estos tratamientos se aplican a series heterogéneas de enfermos en las que se mezclan auténticos corticorresistentes con corticosensibles parciales o incluso

enfermos definidos exclusivamente por su histología (hialinosis segmentaria y focal). Se puede resumir, no obstante, diciendo que se consigue una remisión completa en un 20 a un 30 % de los casos con síndrome nefrótico corticorresistente mediante el tratamiento con ciclofosfamida^{25, 26} o clo-rambucil^{16, 27, 28}, pero que este porcentaje es similar al que se ha señalado como producto de las remisiones espontáneas registradas transcurrido un tiempo después de la corticoterapia inicial²⁹. Está claro, sin embargo, que un cierto número de casos consiguen entrar en remisión durante un tratamiento con inmunosupresores y esta posibilidad puede justificar un ensayo terapéutico con las precauciones señaladas anteriormente, en el sentido de evitar las dosis gonadotóxicas.

Pese a que se ha señalado que la cariolisina es capaz de inducir la remisión de los síndromes nefróticos corticorresistentes, en la casi totalidad de los casos³⁰ nuestros resultados son francamente decepcionantes, ya que de 13 casos tratados con este fármaco no hemos observado más que tres remisiones, y de éstas dos han sido transitorias¹².

En cuanto a la ciclosporina nos encontramos con las mismas dificultades de interpretación que con los inmunosupresores. Se han publicado algunos resultados favorables en series muy cortas^{20, 22, 31}. Nuestra experiencia por el momento es también bastante decepcionante, ya que de 10 casos de síndrome nefrótico corticorresistente tan sólo hemos observado una remisión completa (se trataba de una corticorresistencia secundaria) y dos remisiones parciales²³. Nos ha preocupado además el riesgo de nefrotoxicidad, que parece ser bastante importante en esta situación, habiéndolo observado en seis de los 10 casos, con dos reversibilidades totales, dos reversibilidades parciales y una evolución progresiva hacia la insuficiencia renal terminal. Hay que señalar, sin embargo, la dificultad de establecer una distinción entre la nefrotoxicidad del fármaco y la evolución propia de la enfermedad. Queda claro, por tanto, que son necesarios más estudios sobre el tema antes de poder sacar una idea definitiva.

Síndrome nefrótico corticosensible parcial

Aunque la existencia de este grupo no es admitida de forma unánime, resulta incontestable que existe un cierto número de enfermos con síndrome nefrótico que tras recibir tratamiento esteroideo se sitúan en un lugar intermedio entre la remisión completa y la resistencia total. A menudo el síndrome nefrótico desaparece o mejora, pero persiste una proteinuria más o menos importante. En estas formas de gravedad intermedia (que representan, según una estimación

personal, de un 2 a un 3 % de los síndromes nefróticos idiopáticos), la evolución en general es menos grave que en los casos de corticorresistencia total y se puede obtener una remisión completa en la mitad de los casos mediante un tratamiento con inmunosupresores. Carecemos aún de datos sobre la acción de la ciclosporina en este grupo de enfermos.

En conclusión, queremos insistir sobre algunos puntos. Aunque en el momento actual resulta importante la obtención de un documento histológico, es necesario señalar que la única manera de clasificar los síndromes nefróticos idiopáticos del niño consiste en considerar ante todo la sensibilidad a la corticoterapia. El análisis de los tratamientos posteriores resulta de todo punto incomprensible si se parte de una clasificación histológica como se hace en muchas ocasiones. Por lo que se refiere a los síndromes nefróticos corticosensibles con recidivas frecuentes; la base del tratamiento consiste en una corticoterapia a dosis mínimas administrada a días alternos, con un aumento de la dosis cuando se producen recaídas, jugando en cada caso de una forma un poco empírica la baza de la economía de esteroides. Si con esta pauta se producen problemas de intolerancia están indicados los inmunosupresores a dosis no gonadotóxicas. Aunque la ciclosporina A resulta indudablemente activa sobre el síndrome nefrótico idiopático, el papel que pueda jugar en su tratamiento debe ser establecido en el seno de ensayos controlados. En cuanto a los síndromes nefróticos corticorresistentes, a la vista de la gravedad de su posible evolución a la insuficiencia renal, cabe considerar indicado un ciclo de tratamiento con inmunosupresores, pese al escaso porcentaje de resultados positivos que se alcanzan con estos fármacos; de igual manera, la indicación de la ciclosporina, menos clara en los corticosensibles, debe establecerse por medio de estudios terapéuticos controlados.

Bibliografía

1. Cohen AH, Border WA y Glasscock RJ: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 38:610, 1978.
2. Habib R y Churg J: Minimal change disease, mesangial proliferation glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum. In R. R. Robinson (ed). *Nephrology*. Springer Verlag, New York, pp. 634, 1984.
3. Kleinknecht C, Broyer M, Parchou B, Loirat C, Nivet H, Palcoux JB y Amimoussa R: Comparaison of short and long treatment at onset of steroid sensitive nephrotis. Preliminary results of a multicentric controlled trial from the french society of pediatric nephrology. *Int J Ped Nephrol* 3:45 (abst), 1982.
4. Broyer M y Kleinknecht C: Traitement des néphroses corticosensibles par la corticothérapie discontinue prolongée. In *Journées Parisiennes de pédiatrie*. Flammarion Médecine. Paris, pp. 158-170, 1978.
5. International Study of Kidney Disease in Children. Prospecti-

- ve controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2:423, 1974.
6. Kleinknecht C y Gubler MC: Néphrose. In Royer P, Mathieu H, Habib R, Broyer M: *Néphrologie Pédiatrique*, Flammarion Médecine, Paris 2d ed, pp. 274-293, 1983.
 7. Guesry P, Lenoir G y Broyer M: Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 92:299, 1978.
 8. Barratt RM, Osofsky FG, Bercowsky A, Soothill JF y Kay R: Cyclophosphamide treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1:55, 1975.
 9. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS y White RHR: Long term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 4:7, 1974.
 10. Mc Donald J, Murphy AV y Arneil GC: Long term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. *Lancet* 2:980, 1974.
 11. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR y Grupe WE: Long term evaluation of chlorambucil plus prednisone in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 302:929, 1980.
 12. Broyer M, Meziane A, Kleinknecht C y Niaudet P: Nitrogen mustard therapy in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 6:29, 1985.
 13. Maisin A, Loirat C, Pillion G, Macher MA y Mathieu H: Intérêt de la chlorméthine chez les enfants atteints de néphrose corticodépendante ou partiellement corticosensible, en intoxication stéroïdienne. *Arch Franc Pediat* 42:635, 1985.
 14. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with or without steroid dependance. *N Engl J Med* 306:451, 1982.
 15. Grupe WE: Cytotoxic drugs for nephrotic syndrome. *New Eng J Med* 307:313, 1982.
 16. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureetanan J y Chatasingh S: Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 96:490, 1980.
 17. Mehta K y Ali U: New approach to relapsing nephrotic syndrome. *Ped Nephrol C* 46, 1987.
 18. Mongeau JG, Robitaille PO, O'Reagan S y Roy F: The use of levamisole in children suffering from frequently relapsing or steroid dependant nephrotic syndrome with minimal changes. *Pediatr Nephrol* 1:C 46, 1987.
 19. Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF y Broyer M: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand* 73:637, 1984.
 20. Tejani A, Butt K, Khawar R, Suthabathuran M, Rosenthal CJ, Tachtman H y Fusi M: Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 29:206, 1985.
 21. Hoyer PF, Krull F y Brodehl J: Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 2:335, 1986.
 22. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F y Giordano C: Cyclosporine A in nephrotic syndrome of childhood. A 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 7:69, 1986.
 23. Niaudet P, Habib R, Gagnadoux MF, Tête MJ y Broyer M: Traitement des néphroses graves chez l'enfant. In *Actualités Néphrologiques Hôpital Necker*, Flammarion Médecine. Paris, pp. 141-180, 1987.
 24. Kleinknecht C, Gubler MC, Gagnadoux MF y Broyer M: Chronic renal failure in children with steroid responsive nephrosis. Report of 8 cases. *Eur J Pediatr* 140:190 (abst), 1983.
 25. Bergstrand A, Bollgren I y Samuelsson A: Idiopathic nephrotic syndrome of childhood. Cyclophosphamide induced conversion from steroid refractory to highly steroid sensitive diseases. *Clin Nephrol* 1:302, 1973.
 26. Geary DF, Farine M, Thorner P y Baumal R: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 22:109, 1984.
 27. Baluarte HJ, Gruskin AB, Polinsky MS, Prebis JW y Rosenblum H: Chlorambucil therapy in the nephrotic syndrome. In AB Gruskin an HE Norman (eds). *Pediatric Nephrology. Proceedings of the fifth international pediatric nephrology symposium*. Martinus Nijhoff Publishers, pp. 423-429, 1980.
 28. Kleinknecht C, Broyer M, Gubler MC y Palcoux JB: Irreversible renal failure after indomethacin in steroid resistant nephrosis. *N Engl J Med* 302:691, 1980.
 29. International Study of Kidney Disease in Children. Cyclophosphamide therapy in focal segmental glomerular sclerosis: a controlled clinical trial. *Pediatr Res* 16:320 A, 1982.
 30. Fine BP, Munoz R, Uy CS y Ty A: Nitrogen mustard therapy in children with nephrotic syndrome unresponsive to corticosteroid therapy. *J Pediatr* 89:1014, 1976.
 31. Brandis M, Burghard R, Leititis J, Zimerhackl B, Hildbrandt F y Helmchen U: Cyclosporin A for treatment in nephrotic syndromes. *Pediatr Nephrol* 1:C42, 1987.