

# Ciclofosfamida en 51 niños con síndrome nefrótico idiopático

A. Fernández Escribano, M. Larrauri, A. Peña y M. Navarro

Servicio de Nefrología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

## RESUMEN

Revisamos 175 niños con el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático (SNI), 69 con biopsia de mínimos cambios. Inicialmente todos recibieron un régimen de esteroides.

Cincuenta y un pacientes (29 %) recibieron 61 ciclos de ciclofosfamida (CF) con un seguimiento de uno a quince años ( $\bar{x}$  = 6,6 años). El motivo de la CF fue corticodependencia (CD) en 36, corticorresistencia (CR) en dos, recaídas esporádicas (RE) en diez, y tres en el brote inicial (BI). Comparando las remisiones de estos grupos con y sin CF: de los RE remiten 70 % con ella y 37 % sólo con corticoides ( $p$  0,05); de los CR, un 100 y un 40 % con y sin CF, respectivamente ( $p$  0,08), y en los CD un 53 y 23 % con y sin CF ( $p$  0,004). No hubo diferencia en la respuesta a la CF respecto a la edad de inicio de la enfermedad (3,9/3 años), tiempo de evolución de la enfermedad (2,6/2,9 años) o edad a la que se da la CF (6,6/5,9 años). La duración de las remisiones tras los 61 ciclos se prolonga sólo un año en el 64 %, dos años en 61 %, disminuyendo hasta un 37 % los niños que están más de seis años en remisión. Se ha observado una disminución del número de recaídas por niño y por año de 1,97 previo a CF a 0,6 varios años después ( $p$  < 0,001). En los ocho niños que recibieron más de un ciclo de CF hubo menor respuesta que con los primeros ciclos (17 contra 53 %), pero sin diferencias significativas.

La proporción de niños que continúan recayendo con el paso de los años fue menor en los que no precisaron CF (del 60 % de recaedores el primer año al 10 % al noveno año); pero entre aquellos que recibieron CF un 33 % continúa recayendo aún catorce años después ( $p$  < 0,03 a partir del décimo año). Concluimos que la CF es un tratamiento útil para conseguir remisiones prolongadas en los niños con recaídas frecuentes. El beneficio fue menor en los niños corticodependientes. No se ha demostrado ventaja en la repetición de los ciclos de CF. Los niños que requirieron tratamiento con CF tienen mayor riesgo de continuar recayendo con el paso de los años.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico idiopático. Ciclofosfamida.**

Abreviaturas: BI: brote inicial; CD: corticodependiente; CF: ciclofosfamida; CR: corticorresistente; RE: recaedor esporádico.

Recibido: 18-VII-90.

En versión definitiva: 13-III-91.

Aceptado: 13-III-91.

Correspondencia: Dra. Mercedes Navarro.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Infantil La Paz.  
Paseo de la Castellana, 261.  
28034 Madrid.

## CYCLOPHOSPHAMIDE IN 51 CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

## SUMMARY

We analyzed one hundred and seventy-five children suffering Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS), all of them initially treated with a steroid regime. Renal biopsy was performed in 69 of them, showing minimal changes.

Fifty-one children required 61 twelve-week cyclophosphamide (CyF) courses due to: steroid dependence (SD) in thirty-six; frequent relapses (FR) in ten; steroid resistance (SR) in two of them and after the initial episode in three children. The proportion of children achieving remission with and without CyF was: SD 53 vs 23% ( $p < 0.04$ ), FR 70 vs 37% ( $p < 0.05$ ) and CR 100 vs 40% ( $p < 0.08$ ). Age of onset, duration of illness and the age to be treated with CyF, did not influence the CyF response. The duration of remission after the 61 CyF courses was: one year in 64%; two years in 61% and more than six years in 37%. A decrease in the number of relapses per child and per year after CyF, has been observed: 1.97 before to 0.6 after ( $p < 0.001$ ). The eight children who required more than one CyF course showed a decreasing rate of remission with subsequent courses from 53% to 17%.

The proportion of children who remained relapsing over the years, was less in the steroid-regime group; from 60% who relapsed during the first year, to only 10% after 9 years from onset. However 33% of the CyF group were still relapsing 14 years later ( $p < 0.03$  after ten year from onset). We conclude that CyF is a useful therapy to achieve a long term remission in children with frequent relapses. The benefit was less effective for steroid-dependent children. More than one course of CyF did not provide any benefit. Children who required CyF therapy are at a higher risk of continuing to relapse over the years.

Key words: **Idiopathic Nephrotic Syndrome. Cyclophosphamide.**

## Introducción

Desde su introducción en 1963 en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático (SNI)<sup>1</sup>, los inmunosupresores han sido ampliamente utilizados. Aunque su mecanismo de acción no es completamente conocido, podría actuar disminuyendo el cociente linfocitos T colaboradores/supresores, cambio que persiste uno-tres meses después de suspender el fármaco<sup>2</sup>. A pesar de sus efectos secundarios, también importantes en el tratamiento con corticoides, constituyen tras éstos una medicación de segunda elección en los niños afectados de SNI. Su utilización se reserva para aquellos pacientes que precisan dosis muy elevadas o mantenidas de corticoides (frecuentes recaídas, toxicidad por corticoides o corticodependientes)<sup>3-9</sup>, permitiendo en algunos casos retirarlos, rebajarlos o modificar la corticosensibilidad. Sus principales efectos secundarios son la leucopenia, alopecia transitoria, cistitis hemorrágica y esterilidad<sup>10</sup>, ésta dependiente de la dosis acumulativa, por lo que actualmente el tratamiento está protocolizado para disminuir estos efectos adversos<sup>3</sup>. La mayoría de las series han utilizado y encontrado resultados útiles con ciclofosfamida o clorambucil<sup>11-14</sup> o levamisol<sup>15-16</sup>. En los últimos años, con la ciclosporina se ha abierto una nueva perspectiva para los pacientes en que la CF es ineficaz<sup>17-20</sup>. Nuestra experiencia con la ciclosporina es escasa, pero nos ha permitido disminuir los esteroides en CD y CR.

Revisamos nuestros pacientes con SNI dirigidos a determinar la eficacia de la CF en ellos.

## Material y métodos

Hemos analizado retrospectivamente 175 niños con el diagnóstico clínico de SNI y con biopsia de mínimos cambios en 69. Excluimos aquéllos con presentación en el primer año de vida y en los que la biopsia evolutiva mostraba otras lesiones que los mínimos cambios (glomérulos ópticamente normales, con ligera hiperplasia mesangial o engrosamiento moderado de asas mesangiales sin depósitos inmunológicos).

Clasificamos la evolución de los pacientes en aquellos que sólo presentaron el brote inicial (BI); con dos o menos recaídas al año, definiéndolos como recaedores esporádicos (RE); corticodependientes (CD) si recaen al disminuir los esteroides o en el primer mes de su retirada, y corticorresistentes (CR) si no responden tras ocho semanas de tratamiento esteroideo. Definimos como remisión el llevar más de dos años sin actividad.

En el brote inicial todos recibieron tratamiento con prednisona, 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante cuatro semanas, seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>/48 horas durante otras cuatro semanas y disminución progresiva de 5 mg/semana para retirarlo en dos meses. En las recaídas aisladas se dio el mismo tratamiento que en el brote inicial. En los cortico-

dependientes se aumentó la cantidad de esteroides hasta la dosis mínima con que remitió la proteinuria en otras ocasiones, manteniéndola una semana y disminuyendo como en el caso del brote inicial.

En los niños con toxicidad por esteroides, corticorresistentes, corticodependientes o con recaídas frecuentes, se utilizó CF siguiendo un criterio individual en cada caso.

Recibieron, al menos, un ciclo de CF 51 de los pacientes (29 %) con una duración de ocho semanas y a dosis de 3 mg/kg/día, asociado a prednisona, 1 mg/kg/48 horas. En todos, excepto los CR, la CF se dio cuando estaban libres de proteinuria. Se hizo control semanal de leucocitos y se sobrehidrató a los pacientes previamente a la toma de CF. Si tenían neutropenia, se retrasó el tratamiento hasta la recuperación de los neutrófilos.

El análisis estadístico se realizó con el programa Statview SE + Graphics para Macintosh. Para valorar las respuestas al tratamiento se utilizó el test chi-cuadrado para variables cualitativas; para valorar el número de recaídas por año de cada niño antes y después de la CF se empleó el test «t» de Student para elementos pareados, de doble cola, y para la comparación de las recaídas después de un primer ciclo y los consecutivos, la «U» de Mann Whitney.

El seguimiento ha sido entre uno y quince años ( $\bar{x}$ , 6,6 años).

### Resultados

Recibió CF el 29 % (51/175), correspondiendo al 28 % de los varones y al 33 % de las hembras.

El motivo por el que se dio la CF (fig. 1) fue corticodependencia, seguido por los RE, BI y CR.

La eficacia de la CF varía ampliamente (tabla I) según los diferentes grupos donde se utilizó. Los dos CR remi-

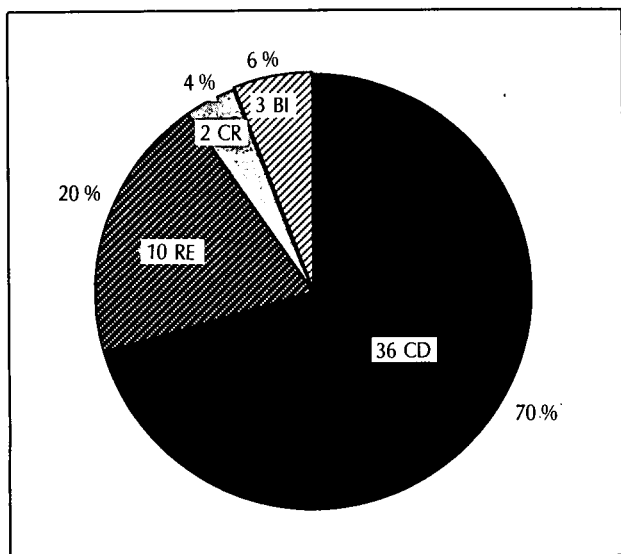


Fig. 1.—Motivo de utilizar ciclofosfamida.

Tabla I. Evolución de 51 casos de SNI tras tratamiento con ciclofosfamida

Respuesta inicial	N.º niños	Remisión (%)	RE (%)	CD (%)
Corticorresistentes .....	2	100	—	—
RE .....	10	70	30	—
CD .....	36	53	14	33
Brote inicial .....	3	100	—	—

RE: recaedor esporádico; CD: corticodependiente.

ten y no vuelven a tener recaídas. El 70 % (7/10) de los RE remiten, mientras que el 30 % siguen RE. De los CD, un 53 % (19/36) remiten, un 14 % (5/36) pasan a ser RE, y un 33 % (12/36) continúan CD.

Comparando los porcentajes de remisión con y sin CF (fig. 2), en los RE, con CF remiten un 70 % y sin ella el 37 % ( $p < 0,05$ ). Para los CR, las remisiones con CF alcanzan el 100 % contra el 40 % de remisiones sin ella (0,08). En los CD con CF remiten el 53 % y sin ella el 23 % (0,004).

Respecto a los factores que pudieran incidir en la eficacia de la CF, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre aquellos pacientes que remitieron y los que no, respecto a la edad de inicio de la enfermedad (3,9/3 años), tiempo de evolución de la enfermedad hasta que se dio la CF (2,6/2,9 años) o edad a la que se dio la CF (6,6/5,9 años).

Ocho niños recibieron más de un ciclo de CF (tabla II). De los niños CD que tomaron CF, se repitieron dos ciclos en tres niños, siguiendo dos CD y pasando uno a RE. Otros dos niños CD recibieron tres ciclos, uno continuó CD y otro se mantiene ocho años en remisión tras el tercer ciclo. Otro niño CD recibió cuatro ciclos sin ningún resultado. Sin embargo, dos pacientes RE permanecen en remisión cinco y siete años tras su segundo ciclo. De este modo, la eficacia de la repetición de los ciclos de CF es alta en los RE, pero no así en los CD, donde su efectividad parece inferior a los primeros ciclos (17 contra 53 %) ( $p < 0,08$ ), aunque debido al escaso número de pacientes quizá no sea valorable.

Hemos analizado qué porcentaje de niños continúan con actividad de la enfermedad en los distintos años evolutivos y hemos encontrado diferencia según hayan precisado o no CF (fig. 3):

— En el grupo de niños que no precisaron CF el porcentaje de recaedores disminuye desde el 60 % los dos primeros años de evolución al 10 % al noveno año.

Tabla II. Evolución con la repetición de ciclos de CF

Tras 2.º ciclo: 2 RE alcanzan la remisión 3 CD: 1 pasa a RE y 2 siguen CD
Tras 3.º ciclo: 2 CD: 1 remite y 1 sigue CD
Tras 4.º ciclo: 1 CD sigue CD

CD: corticodependiente; CF: ciclofosfamida; RE: recaedor esporádico.

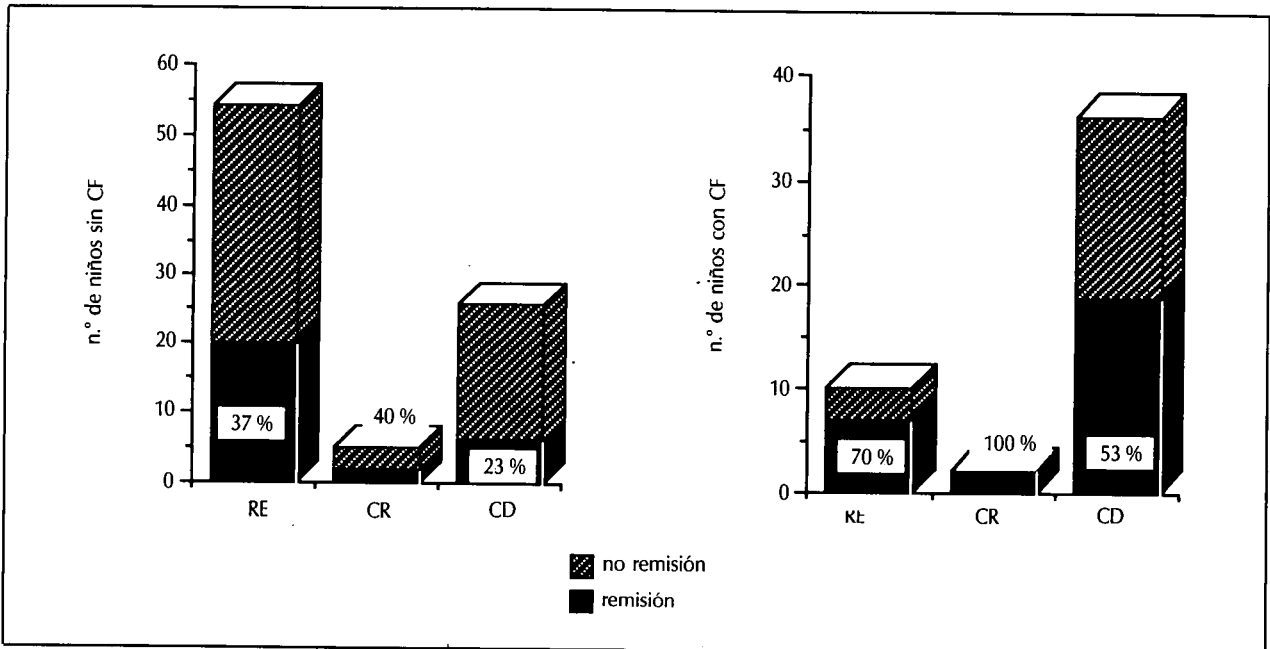


Fig. 2.—Remisiones con y sin ciclofosfamida.

— Dentro de los niños que recibieron CF, el porcentaje de recaedores fue menor los cuatro primeros años que en el grupo anterior, sin diferencias estadísticamente significativas, bajando del 42 al 33 % en esos primeros años de evolución, con una meseta del 33 % de recaedores del quinto al séptimo año tanto en los niños con CF como en el grupo sin CF. A partir del octavo año las diferencias aumentan y son significativas ( $p < 0,05$ ) a partir del décimo año, manteniendo el grupo de CF actividad en un 30 % durante toda su evolución (catorce años), mientras que en el grupo sin CF continúan disminuyendo los recaedores. La evolución de estas curvas pudiera estar

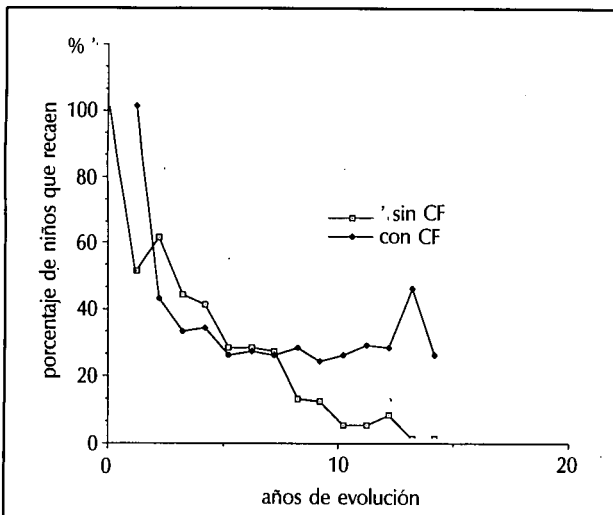


Fig. 3.—Porcentaje de recaedores según los años de evolución.

influenciada por el paso de enfermos que no remitieran sin CF al grupo de CF. Pero a partir del sexto año no debería haber diferencias, ya que es sólo en los primeros seis años de evolución cuando se dio CF, excepto un niño cuyo primer ciclo fue a los doce años de evolución (fig. 4). Hemos relacionado el porcentaje de recaedores con

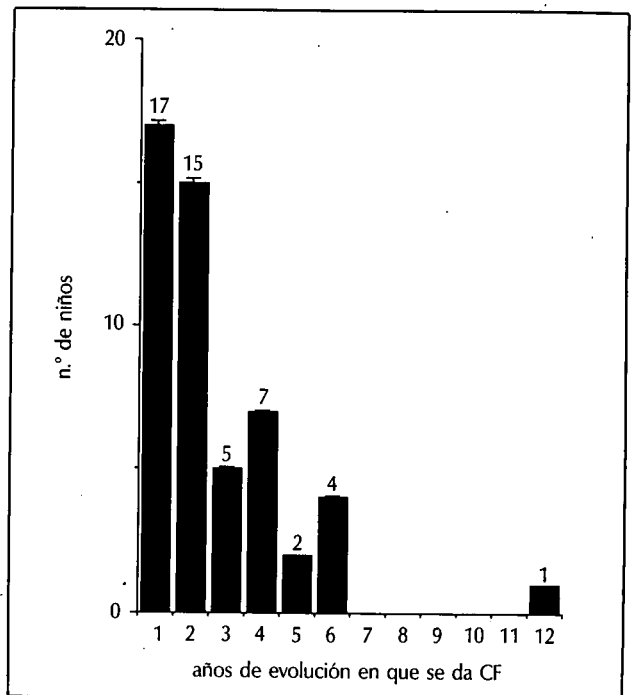


Fig. 4.—Año de evolución en que se da ciclofosfamida.

los años después de dar la CF, independiente del tiempo de evolución anterior (fig. 5). No encontramos muchas diferencias con el primer hallazgo, pues los seis primeros años tras dar CF recaen un 30-35 % y después el 20-30 % mantenidos hasta los once años siguientes.

En cuanto al tiempo que se prolongan las remisiones

sin recaídas intercurrentes después de recibir CF (fig. 6), de un total de 61 ciclos (primeros ciclos y repeticiones) están sólo un año sin recaer 39 (64 %), dos años un 61 %, tres, cuatro, cinco y seis años consecutivos un 56, 51, 45 y 37 %, respectivamente, de los niños de los que tenemos seguimiento tras CF.

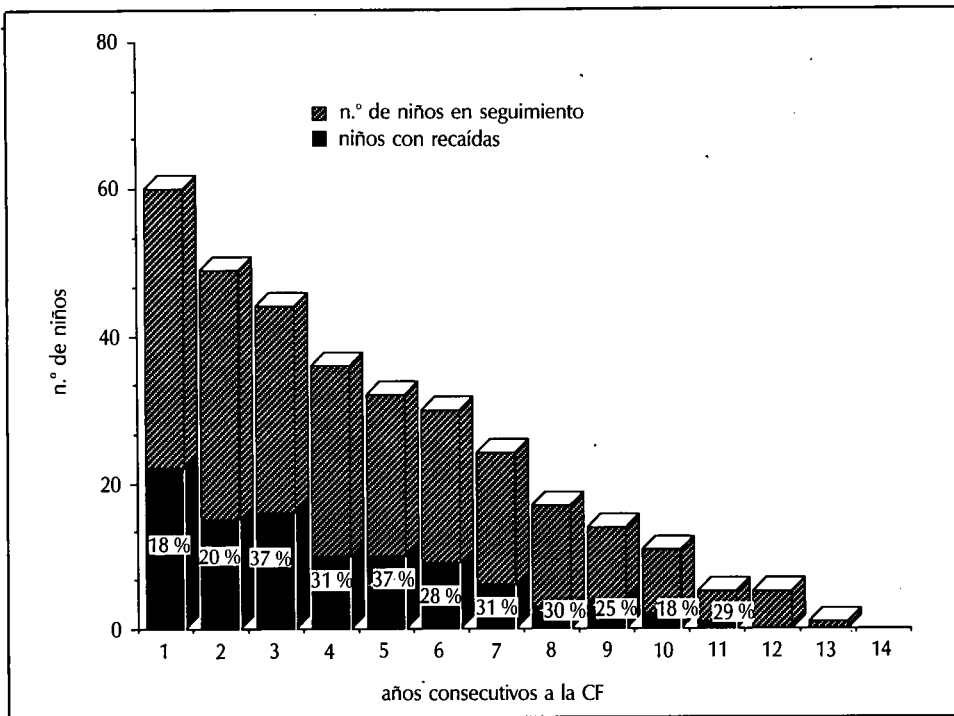


Fig. 5.—Porcentaje de niños con actividad los siguientes años tras dar ciclofosfamida.

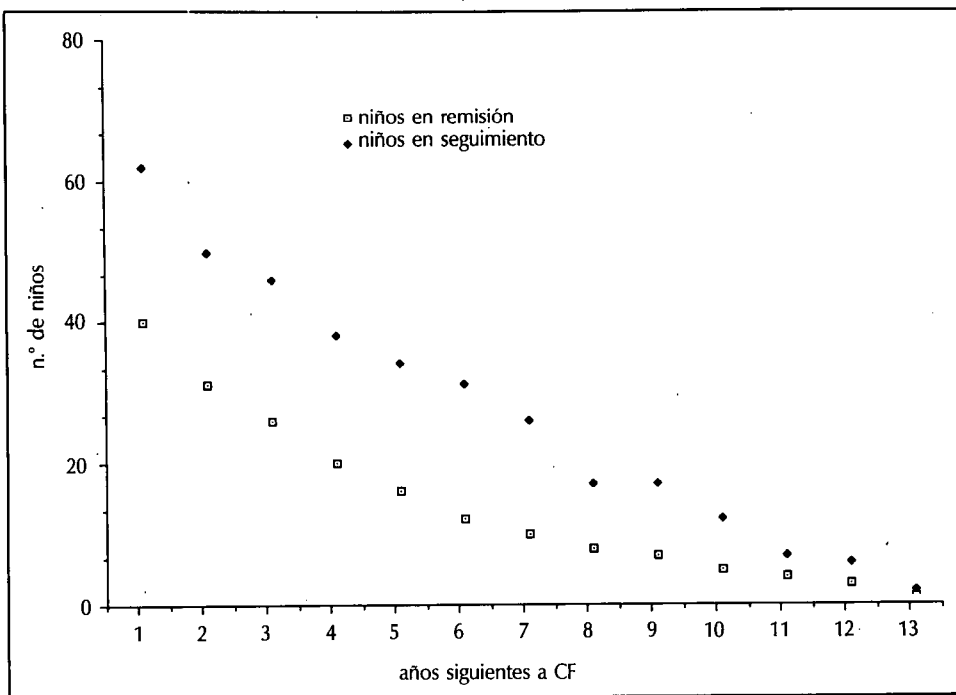


Fig. 6.—Años consecutivos libres de recaídas tras la ciclofosfamida.

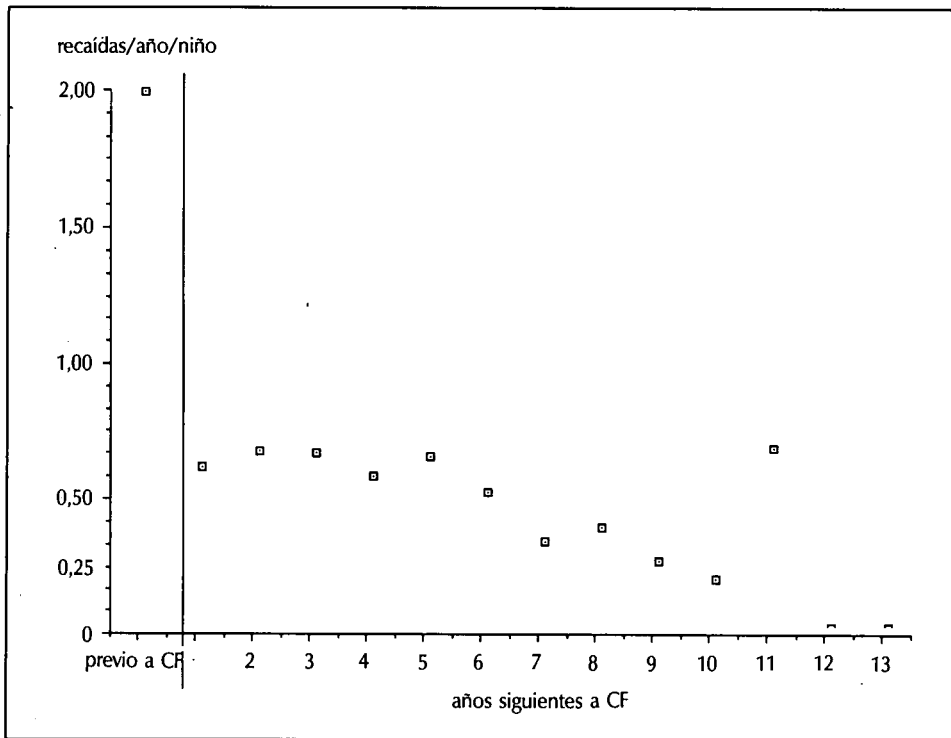


Fig. 7.—Recaídas/año/niño antes y después de ciclofosfamida.

El número de recaídas por niño y por año se analiza en la figura 7, viendo su disminución desde 1,97 previo a la CF a 0,6 durante varios años después, para seguir disminuyendo ( $p < 0,0001$  entre las recaídas/niño/año antes de la CF y todos los años consecutivos a la CF). No hemos encontrado diferencias significativas en el número de recaídas por niño el primer año después del primer ciclo de CF y el primer año después del segundo ciclo ( $p 0,7$ ), igual que ocurrió con todos los años siguientes (segundo año tras el primer ciclo y segundo año tras el segundo ciclo, etc.) tanto del segundo como del tercer ciclo en los niños.

Entre los efectos tóxicos encontramos alopecia y leucopenia transitorias, cistitis hemorrágica. No se ha hecho estudio de esterilidad.

### Discusión

La etiopatogenia del SNI continúa sin demostrar, aunque se relaciona con una alteración de los linfocitos T<sup>2,21-24</sup> que, a través de una linfoquina, aumentaría la permeabilidad vascular. La CF se ha mostrado eficaz en su tratamiento disminuyendo la relación linfocitos T colaboradores/supresores<sup>2</sup>, revirtiendo a su situación anterior tras seis-doce semanas de retirado el tratamiento.

El comportamiento de los pacientes con los corticoides ha determinado la respuesta a la CF. En nuestra casuística, las remisiones de los CR alcanzan el 100 % como encuentran Callis<sup>13</sup> y Bohlin<sup>12</sup> en tratamientos con cloram-

bucil, aunque los nuestros son dos casos y, por tanto, de escaso valor. En los RE, aun remitiendo el 70 % con CF, sólo debe plantearse su uso en aquellos enfermos que lleven años de evolución de la enfermedad, ya que se puede disminuir la dosis acumulativa de esteroides<sup>5-7</sup>. Por el contrario, es en los CD donde su uso está más generalizado, con una diferencia estadísticamente más significativa, teniendo remisiones un 53 % y beneficiándose otro 14 % más del espaciamiento de las recaídas. Nuestros resultados se aproximan a las series de Barrat<sup>3,7</sup> más que a otros autores, que sólo tienen éxitos del 30-40 %<sup>6,8</sup>.

Barrat refiere una mayor susceptibilidad a la CF en niños mayores<sup>3,21</sup>, que nosotros no vemos, teniendo igual edad de comienzo de la enfermedad, tiempo de evolución hasta dar la CF o edad a la que se da en los niños que respondían y los que no lo hacían. Similares resultados tienen Cameron y Chiu<sup>6,8</sup>, aunque este último señala un tiempo de evolución menor en aquellos pacientes que recaían tras la CF.

Nuestra experiencia con la repetición de ciclos de CF es peor que la reseñada en la bibliografía, que los muestran más eficaces<sup>4,8</sup> o al menos tanto como el primer ciclo<sup>3,14,16</sup>. Si se tiene presente los efectos secundarios acumulativos (esterilidad y más dudosa teratogénesis)<sup>4,8,10</sup> habría que reservar un segundo ciclo para los CD, teniendo en cuenta la toxicidad corticoidea en estos niños, aunque en pocos de ellos va a ser efectivo.

Globalmente, el porcentaje de niños libres de recaídas el primer año tras dar la CF es igual en nuestros pacientes que en otros<sup>3,4,7,8</sup>, logrando un 70-80 % sin actividad

el primer año, y es algo mejor en los años siguientes, llegando de un 70 % al sexto año a un 82 % al décimo año (fig. 5) en comparación con el 60, 50, 44 y 33 % del segundo al quinto años consecutivamente descritos por Chiu<sup>8</sup>, Trompeter<sup>4</sup>, Barrat<sup>3</sup> y Cameron<sup>6</sup>. Estas cifras son similares a las nuestras si consideramos sólo en cada año los niños que no han tenido ninguna recaída desde que se les dio CF, es decir, aquellos cuya remisión se ha prolongado hasta ese año que se analiza (fig. 6).

Este porcentaje de niños que continúan recayendo a pesar de los años de evolución y que han recibido CF contrasta con la disminución de los recaedores en aquellos que no se dio CF. Para el grupo sólo con corticoides se deberá quizá, como apunta Chiu, a un período inicial de la enfermedad en que es mayor la tendencia a recaer, mientras que en el grupo de CF estarán seleccionadas las subcategorías histológicas que los haga más susceptibles a mantenerse en actividad a lo largo del tiempo, como la obliteración glomerular focal con glomerulosclerosis global en menos del 10 % de los glomérulos<sup>25-28</sup> o alteraciones histológicas dependientes del tratamiento prolongado con corticoides. Esto explicaría las recurrencias tardías del SNI que reportan Pru y cols. en 16 pacientes de los que la mitad habían requerido CF<sup>28</sup>.

Resulta en cualquier modo llamativo el descenso del número de recaídas/año de 1,97 a 0,6 tras la CF. A pesar del número importante de niños que sigue con actividad, ésta será más espaciada.

Por tanto, la CF continúa siendo una droga muy útil en el SNMC, se debe utilizar siempre como segunda opción cuando la enfermedad no se controla con los esteroides tras emplear la pauta alterna prolongada o cuando la toxicidad esteroidea lo exija. Su eficacia es independiente tanto de la edad del paciente, edad de inicio de la enfermedad o evolución de la misma. Sin embargo, el pronóstico en cuanto a recaídas de los niños que se tratan con CF es proporcionalmente peor debido a una selección de pacientes, ya que son niños que previamente no fueron controlados con corticoides.

## Bibliografía

1. Coldbeck JH: Experience with alkylating agents in the treatment of children with the nephrotic syndrome. *Med J Aust*, 2:987-989, 1963.
2. Feehally J, Beattie TJ, Brenchley PEC, Coupes BM, Houston FB, Mallick NP y Postlethwaite RJ: Modulation of cellular immune function by cyclophosphamide in children with minimal change nephropathy. *New Engl J Med*, 310:415-420, 1984.
3. Barrat TM, Berkowsky A, Osoksky SG, Soothill JF y Kay R: Cyclophosphamide treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet*, 55-58, 1975.
4. Trompeter RS: Minimal change nephrotic syndrome and cyclophosphamide. *Arch Dis Child*, 61:727-729, 1986.
5. Tsao YC y Yeung CH: Paired trial of cyclophosphamide and prednisone in children with nephrosis. *Arch Dis Child*, 46:327-331, 1971.
6. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS y White RHR: Long term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *British Med Journal*, 4:7-11, 1974.
7. Barrat TM y Soothill JF: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet*, 7671:479-482, 1970.
8. Chiu J y Drummond KN: Long term follow up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 1974, 84:825-830.
9. Padilla R y Brem AS: Linear growth of children with nephrotic syndrome: effect of alkylating agents. *Pediatrics*, 84:495-499, 1989.
10. Penso J, Lippe B, Ehrlich R y Smith F: Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 84:831-836, 1974.
11. Callis L, Nieto J, Vila A y Rende J: Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: a reappraisal of its gonadal toxicity. *J Pediatr*, 97:635-656, 1980.
12. Bohlin AB: Clinical course and renal function in minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand*, 73:631-636, 1984.
13. Callis L, Valls ML, Latorre B y Guardia I: Seguimiento a largo plazo de la nefrosis lipoidea. VII Curso de Nefrología Pediátrica. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona, 1983, 28-29 nov.
14. Jones DP, Stapleton FB, Roy III S y Wyatt RJ: Beneficial effect of second courses of cytotoxic therapy in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2:291-295, 1988.
15. Mongeau JG, Robitaille PO y Roy F: Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr Nephrol*, 2:398-401, 1988.
16. Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF y Broyer M: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand*, 73:637-641, 1984.
17. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamine-Meyrier MC: Use of Cyclosporin in Idiopathic corticosteroid resistant or corticoid dependent nephrotic syndrome (minimal change glomerulopathy and focal segmental hyalinosis). *Cyclosporine in autoimmune diseases*. 1.<sup>st</sup> International Symposium, Basle, 1985, march 18-20. Springer-Verlag (Ed. Rosemore Schindler).
18. M Adhikani FPC: Cyclosporin (CyA) in steroid-insensitive nephrotic syndrome in Durban, South Africa. *Cyclosporine in autoimmune diseases*. 1.<sup>st</sup> International Symposium, Basle, 1985, march 18-20. Springer-Verlag (Ed. Rosemore Schindler).
19. Brodehl J y Hoyer PF: Cyclosporin treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children (minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis). *Cyclosporine in autoimmune diseases*. *Test International Symposium*, Basle, 1985, march 18-20. Springer-Verlag (Ed. Rosemore Schindler).
20. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthantiran M, Rosenthal CJ y Khawar MR: Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr*, 111:1056-1062, 1987.
21. Lin CY y Hsu HC: Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron*, 42:110-115, 1986.
22. Lague G, Kherenmont S, Branellec A y Weil B: Lymphokines and nephrotic syndrome. *Lancet*, 1:21-22, 1975.
23. Linné T y Wasserman J: Remisión parcial del síndrome nefrótico durante la tosferina. *Acta Paediatr Scand (ed. española)*, 4:725-726, 1987.
24. Drachman R, Schlesinger M, Alon U, Mor J, Etzioni A, Shapira H, Ohali M y Drukker A: Inmunoregulación con levamisol en niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes. *Acta Paediatr Scand*, 5:817-822, 1988.
25. Bohman SO, Jarenko G, Bohlin AB y Berg V: Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 25:696-700, 1984.
26. Arant BS, Singer SA y Bemstein J: Steroid dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 100:328-333, 1982.
27. Querfeld U, Waldharr R y Schäfer K: Significance of focal global sclerosis in idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand*, 74:913-919, 1985.
28. Pru C, Kjellstrand CM, Cohn RA y Vemier RL: Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 100:69-72, 1984.