REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 30

ENERO DE 1959

Nº 1

TRABAJOS ORIGINALES

TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROTICO CON CORTICOESTEROIDES.

Drs. HUMBERTO DEL POZO P., ALEJANDRO KUZMANIĆ y
Srta. SILVIA VILLANUEVA

Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Prof. Dr. Julio Schwarzenberg.
Cátedra Extraordinaria de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Prof. Dr. Adalberto Steeger.
Servicio y Cátedra de Medicina, Hospital San Juan de Dios. Prof. Dr. Rodolfo Armas Cruz.

En 1950 y 1951 aparecieron los primeros trabajos en relación con el tratamiento del síndrome nefrótico con ACTH y corticoesteroides^{1,2,3}.

En un comienzo se usaron curas cortas y en los casos en que se obtenía éxito se observaron, por lo menos, dos tipos de respuesta diurética:

El 1.º tipo se producía durante el tratamiento y se asociaba a disminución de la proteinuria y aumento de la proteinemia. Se la ha denominado diuresis de remisión⁴.

El 2º tipo de diuresis se efectuaba al suspender el ACTH o esteroides y no se asociaba a un descenso significativo de la proteinuria o a un aumento de la proteinemia. Se la denominó diuresis sintomática.

Posteriormente la experiencia demostró que con estas curas cortas se producían recidivas con frecuencia, por lo cual, comenzaron a usarse tratamientos más prolongados y aún dosis de mantención, por periodos de meses o años^{5,6,7}.

Al principio se usó ACTH y cortisona, luego la hidrocortisona, prednisona y prednisolona demostraron igual efectividad en el tratamiento del síndrome nefrótico y han reemplazado a los primeros debido a su menor efecto sobre la excreción de Na y K^{8,9}.

El uso de estas drogas en los síndromes edematosos de origen renal está li-

mitado al síndrome nefrótico puro y glomérulo nefritis crónica de tipo nefrótico. La terapia esteroideal puede ser de cierta utilidad en el tratamiento de la nefritis lúpica. Los resultados, en cambio, no han sido satisfactorios en el tratamiento de síndromes nefróticos de otro origen (diabetes, amiloidosis, etc.).

En nuestro país Meneghello y colaboradores¹⁰ describen, por primera vez, las modificaciones humorales obtenidas en 4 casos tratados con ACTH.

Phillipi y colaboradores¹¹ posteriormente presentaron 13 casos tratados con ACTH y corticoesteroides, 2 de ellos con tratamiento prolongado.

El presente trabajo tiene por objeto, especialmente, estudiar las modificaciones sobre la proteinuria e índices sanguíneos obtenidos por medio de tratamientos prolongados con esteroides.

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro material se compone de 11 enfermos (cuadro Nº 1) cuyas edades fluctuaron entre 1 y 13 años, 6 de sexo masculino y 5 de sexo femenino. Seis de ellos corresponden a lo que denominaremos síndrome nefrótico puro y 5 a glomérulo nefritis crónica de predominio nefrótico. Esta diferenciación la basamos en la existencia de hipertensión, hematuria y cilindruria importantes, en este último grupo.

CUADRO Nº 1

Casos	Edad (años)	Tiempo Enf. Meses	Síntomas clínicos Edema y Pr. Art.	Orina			Proteinemia				Col.	Lip.	Ur.	VHS	Dias.
				Alb.	Hemat.	Cilindr.	Prot.	Ser.	Glob.	A:G					
1	2	1 ½	(++) 90/60	5.16	(+)	(+)	3.7	0.87	2.83	0.30	317	819	0.34	82	N
2	3	13	(+) 95/45	2.25	(+)	(-)	6.3	2.6	3.7	0.70	249	1250	0.50	72	N
3	3	4	(+++) 90/60	3.87	(-)	(++)	3.2	1	2.2	0.40	553	1145	0.40	59	N
4	3	17	(+ + + +) 100/80	13.56	(+)	(+++)	5	1.5	3.5	0.42	570	1495	0.30	120	G. N. Cr.?
5	1	10 días	(+ + + +)	3.70	(-)	(-)	4	1.3	2.7	0.48	429	1045	0.20	38	
6	4	1	(+) 95/65	6.38	(-)	(-)	4.3	1.2	3.1	0.38	754	1495	0.30	102	N
7	13	24	(+ + + +) 110/70	20.09	(+)	(+)	5.2	2.2	3.0	0.73	291	840	0.40	31	N
8	12	3 ½	(+) 120/90	6.43	(-)	(-)	4.2	1.1	3.1	0.35	858	1400	0.44	124	G. N. Cr.
9	13	1	(- + + +) 140/90	6.45	(+)	(+)	3.8	1.3	2.5	0.52	452	1065	0.40	52	G. N. Cr.
10	7	48	(+ +) 125/65	5.24	-	++	4.5	2.2	2.3	0.90	350	931	0.10	96	G. N. Cr.
11	12	24	(+ + +) 150/110	6.02	(+ + +)	(+)	4	1.3	2.7	0.48	361	1063	0.40	80	G. N. Cr.

El tiempo de evolución de la enfermedad, hasta la iniciación del tratamiento con corticoesteroides, fluctuó entre 10 días y 4 años.

Todos ellos presentaron edema marcado, que en 4 casos llegó a la anasarca.

Hipertensión tuvieron los 5 casos de glomérulo nefritis crónica y en 4 de estos mismos enfermos existía hematuria y cilindruria acentuada.

Los 11 casos tenían albuminuria, hipoproteinemia con inversión del índice A:G, hipercolesterolemia, hiperlipemia y V. H. S. elevada.

Los enfermos se colocaron en reposo en cama; recibieron una alimentación ligeramente hiperproteica, con restricción de sal y sin limitación de la ingestión de líquidos.

Se efectuaron los siguientes estudios clínicos y de laboratorio:

1º) Peso, evaluación del edema y medición de la presión arterial.

2º) Estimación de efectos secundarios producidos por los corticoesteroides.

3º) Recolección de orina de 24 horas en los enfermos mayores de 7 años y determinación en ella, de albúmina y examen microscópico. En los niños menores estos exámenes se efectuaron en orina recién emitida.

La casi totalidad de los enfermos se trataron con prednisona y solamente se reemplazó esta droga por cortisona en situaciones de emergencia.

En general usamos la prednisona en las siguientes formas:

a) Dosis de ataque:

40 mlgrs. diarios	— 10 días
30 " "	— 10 "
20 " "	— 10 "
10 " "	— 10 "
5 " "	— 10 "

b) Dosis de mantención:

5 mlgrs. cada dos días.

En los enfermos menores de tres años iniciamos el tratamiento con 30 mlgrs. diarios y en dos casos, que fueron resistentes al esquema descrito, efectuamos un segundo tratamiento con dosis iniciales de 60 y 100 mlgrs., disminuyéndolas, posteriormente en forma gradual.

Cuatro enfermos no siguieron el tratamiento de mantención por diversos motivos.

La mayoría de ellos recibieron antibióticos destinados al control de infecciones intercurrentes y 5 están actualmente en tratamiento con sulfadiazina en dosis pequeñas (0,5 a 1 gr. diario) para prevenir

Gráfico Nº 1. Remisión completa.

Gráfico Nº 2. Remisión completa y recidiva

la repetición de infecciones por lo menos de etiología estreptocócica.

Finalmente en tres casos con anasarca usamos previamente clorotiazida con el objeto de obtener la fusión rápida del edema.

RESULTADOS

En el cuadro Nº 2 se presentan los resultados del tratamiento clasificado en la siguiente forma:

1º) Remisión completa.

En este grupo incluimos 6 enfermos, en los cuales se produjo la desaparición del edema, de la albuminuria y la normalización de los diversos índices sanguíneos desde el periodo en que se efectuó el tratamiento hasta la fecha actual (1 a 11 meses). El gráfico Nº 1 es un ejemplo de

este grupo. El caso Nº 6 (gráfico Nº 2) corresponde a una enferma que después del primer tratamiento ha tenido dos recidivas, provocadas por infecciones. En ambos episodios, la repetición del tratamiento ha dado buen resultado, por lo que lo incluimos en este grupo.

De estos 6 casos, 5 corresponden a síndrome nefrótico puro y 1 (caso 4) a una probable glomérulo nefritis crónica de predominio nefrótico.

2º) Remisión completa salvo una proteinuria residual.

El caso Nº 7 corresponde a esta clasificación.

Puede observarse (gráfico Nº 3) que la proteinuria anterior al tratamiento que era de 20 gr. en 24 horas, descendió a valores inferiores a 1 gr. en 24 horas. Este

CUADRO Nº 2

Edema		Albumi- nuria		Prot. total gr %		Coleste- rol gr %		Lipemia mg %		V.H.S.		Control post-trat.		
A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D			
1	++	—	5.16	—	3.7	7.0	317	197	819	433	82	7	9 meses	Remisión completa
2	++	—	2.35	—	6.3	7.0	243	218	1250	615	72	12	11 meses	
3	++	—	3.87	—	3.2	7.5	553	169	1145	493	59	15	6 meses	
4	+++	—	13.56	Ind	5.0	5.3	670	241	1495	864	120	4	2 meses	
5	+++	—	3.78	—	4.0	7.2	439	202	1045	615	38	3	1 mes	
6	+++	—	6.38	—	4.3	5.8	754	169	1495	574	102	8	11 meses	
7	+++	—	20.0	0.18	5.0	7.0	452	280	825	522	33	8	1 año	Remisión completa con alb. residual.
8	+++	—	6.48	Ind	4.2	3.7	858	793	1400	1372	124	63	20 días	Remisión parcial con dism. de albuminuria
9	++++	++	6.45	3.2	3.8	6.0	452	299	1065	460	62	18	3 meses	
10	+	+	5.24	4.38	4.5	4.0	358	442	931	1044	96	36	1 año	Fracaso
11	+++	+++	5.02	4.7	4.0	4.1	361	156	1063	731	80	22	6 meses

Gráfico Nº 3. Remisión completa y albúmina residual.

enfermo no continuó con tratamiento de mantención por falta de cooperación; sin embargo los controles efectuados hasta 1 año después del tratamiento demuestran ausencia de edema, tendencia a la normalización de los índices sanguíneos y muy discretas albuminurias que oscilan entre indicios y 0,18 gr. %.

3º) Remisión parcial con disminución de la albuminuria.

Los casos 8 y 9 corresponden a esta forma. Ambos son glomérulo nefritis crónicas. En el primero de ellos la albuminuria disminuyó a indicios y desapareció el edema, sin embargo los diferentes índices sanguíneos no se modificaron.

El caso Nº 9 se trató con una dosis inicial de 40 mgrs. de prednisona y no se obtuvo resultado. Se aumentó, a continuación la dosis a 60 y 100 mgrs. diarios y sólo una vez suspendido este tratamiento se produjo la descarga diurética con disminución parcial del edema, la albuminuria disminuyó a la mitad y los diferentes índices sanguíneos se normalizaron con excepción de la V.H.S. que disminuyó de 62 a 18 mm. en una hora. Permaneció tres meses hospitalizada y no tenemos control posterior (gráfico Nº 4).

4º) Fracasos.

Hemos clasificado en este grupo a los casos 10 y 11, en los cuales no se obtuvo ningún efecto ni en la sintomatología ni en los exámenes de laboratorio, a pesar de curas repetidas y a dosis mayores. En el caso Nº 10 se usó posteriormente cloroquina con lo que disminuyó la proteinuria, sin embargo esta terapéutica tuvo que suspenderse posteriormente por la aparición de una leucopenia acentuada (gráfico Nº 5).

Gráfico Nº 4. Remisión parcial.

El tratamiento con prednisona en nuestros casos, en general, ha sido bien tolerado. No hemos observado efectos colaterales importantes salvo la facie de luna que se presentó en 10 de los 11 casos. En el caso Nº 9, en el cual, se llegó a la dosis de 100 mgrs. diarios se produjeron, además, estrías abdominales. En el caso Nº 11 se produjo un ascenso importante de la presión arterial que obligó a suspender el tratamiento y a administrar reserpina y ansolizen.

En 2 casos, finalmente hubo que suspender transitoriamente el tratamiento por la intercurriencia de infecciones no controlables por antibióticos (piuria y enterocolitis sanguinolenta).

COMENTARIO

El mecanismo del efecto diurético de los corticoesteroides en el síndrome nefrótico no está aclarado y menos aún su efecto sobre la proteinuria.

Gráfico Nº 5. Fracaso.

Los estudios de Bingman y colaboradores¹² publicados recientemente demuestran que pequeña dosis de hidrocortisona y prednisona aumentan la excreción de agua y sodio, y que dosis mayores tendrían un efecto contrario. El efecto diurético y natriurético se haría a través de una modificación de la función tubular ya que la filtración glomerular permanece inalterada. Sin embargo los intentos para explicar el efecto diurético sobre la base de modificación de los clearance, no han sido satisfactorios. Por lo demás, el hecho que la diuresis se produzca después de una semana a diez días de tratamiento en algunos casos, hace a esta hipótesis aún menos sostenible.

Lange y colaboradores¹³ sostienen que el síndrome nefrótico es una enfermedad de base inmunológica, caracterizada por una reacción antígeno-anticuerpo del tipo de desviación del complemento. Demuestran que la cantidad de complemento en el suero disminuye paralelamente con los períodos de reactivación de la enfermedad. El ACTH y los corticoesteroides suprimen la formación de ciertos anticuerpos y estos autores demuestran que la diuresis inducida por estas drogas en el síndrome nefrótico se acompaña o en ocasiones va precedida de un aumento de la cantidad de complemento en el suero. Este aumento del complemento se considera como una expresión de la disminución de la reacción antígeno-anticuerpo y si el complemento no aumenta, la diuresis no se produciría.

Las dosis usadas en los diferentes esquemas que han aparecido en los últimos años, en general, son altas. Se ha aconsejado 100 - 200 U. diarias de ACTH, y 100 - 300 mlgrs., de cortisona o hidrocortisona. En cuanto a prednisona la dosis mínima sería de 40 mlgrs. diarios, tanto en niños como en adultos. En nuestro estudio hemos utilizado el esquema de Arnel⁹, quien comienza con 60 mlgrs. diarios por 10 días, disminuyendo la dosis en 10 mlgrs. diarios cada 10 días y hasta llegar a una dosis de mantención de 5 - 10 mlgrs. diarios o día por medio. Las dosis usadas por nosotros han sido ligeramente inferiores debido a la escasez de droga.

Se discute la utilidad de una dosis mayor de 40 - 60 mlgrs. de prednisona ya que no se conseguiría aumentar el porcentaje de remisiones y aumentarían, en cambio, los síntomas colaterales. Sin embargo en

nuestro material, en una enferma en que no se obtuvo respuesta con 40 - 60 mlgrs. se aumentó la dosis a 100 mlgrs. diarios obteniéndose una remisión parcial al suspender el tratamiento.

La experiencia obtenida en nuestro material confirma los resultados aparecidos en las diferentes publicaciones que obtienen remisión del edema y de la proteinuria entre 2/3 a 3/4 de los casos tratados. Nuestros mejores resultados los hemos obtenido en los enfermos portadores de un síndrome nefrótico puro. Sin embargo, no se puede predecir sobre esta base, que tipo de enfermos responderá al tratamiento. Se han descrito casos con hematuria, hipertensión y aún con insuficiencia renal moderada, que han tenido remisiones importantes. Es precisamente, en estos casos, donde se aconseja aumentar la dosis. De todos modos, el éxito del tratamiento parece depender de la precocidad con que se instituye (por lo menos hasta un mes después del comienzo) para esperar buenos resultados.

Es un hecho conocido que algunos casos recidivan si se suspende el tratamiento después de la cura de ataque, razón por la cual se ha recomendado la dosis de mantención por un lapso prolongado. Según la estadística de Lang, 50% de los casos recidivan en un plazo de 6 meses y 65% en un plazo de 12 meses. Está también descrita la relación de estas recidivas con diferentes estados infecciosos, amigdalitis, varicela, etc.

De nuestros 7 casos en que se obtuvo una remisión completa, 5 han continuado con tratamiento de mantención y en 3 de ellos, por más de 6 meses. El caso N° 6 ha tenido dos recidivas, la primera al suspender el tratamiento y provocada por un Sarampión y la segunda en pleno tratamiento de mantención y debida a una Faringitis. En ambos casos, la repetición del tratamiento dió buen resultado. El caso N° 7 que tenía una proteinuria inicial de 20 gr. en 24 horas, no siguió tratamiento de mantención y sin embargo está aparentemente sano salvo una muy discreta proteinuria residual, un año después de suspendida la terapia.

No existe aún un criterio definido respecto a la duración del tratamiento de mantención. Diferentes autores lo impugnan debido al efecto adverso que pudiera tener la terapia enteroidal prolongada, especialmente en niños. Tal vez, sería reco-

mendable restringirlo a aquellos casos que tienen decidida tendencia a las recidivas. Debe hacerse controles repetidos de la proteinuria, tratar las recidivas precozmente y evitar por sobre todo las infecciones. En nuestro Servicio de Pediatría hemos efectuado la desfocación y estamos empleando actualmente, como medida preventiva, pequeñas dosis de antibióticos por un tiempo prolongado, con el mismo criterio con que se actúa en la profilaxis de la enfermedad reumática.

Cabría preguntarse finalmente cuál es la influencia de la terapia esteroideal sobre la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Los escasos estudios al respecto, no son concluyentes y es evidente que la respuesta a este problema solo podrá obtenerse a través de una observación prolongada. De todos modos, el alto porcentaje de remisiones que se obtienen, tanto en niños como en adultos, sugiere que el tratamiento debe intentarse en todos los casos de síndrome nefrótico puro y en las glomerulo nefritis crónicas de predominio nefrótico.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se presentan 11 casos de síndrome nefrótico tratados con corticoesteroides en forma prolongada.

2. Se analizan los resultados considerando principalmente la albuminuria y el síndrome humoral.

3. Se obtuvo buen resultado en 7 casos, la albuminuria y el síndrome humoral mejoraron parcialmente en 2 enfermos y el tratamiento fracasó en los 2 restantes.

4. Los resultados fueron evidentemente mejores en los casos de síndrome nefrótico puro, en comparación con los obtenidos en los enfermos portadores de síndrome nefrótico complicado.

5. Las recidivas fueron frecuentes cuando se usaron tratamientos cortos y ellas a menudo estando en relación con diferentes cuadros infecciosos. Se recomienda, a ese respecto, el tratamiento profiláctico, con pequeñas dosis de antibióticos (sulfadiazina o penicilina).

6. Se concluye en que para obtener resultados óptimos es necesario comenzar el tratamiento precozmente con dosis altas y mantener una dosis adecuada por un periodo prolongado de tiempo.

7. La duración del tratamiento de mantención se orientará por medio de controles clínicos y de laboratorio repetidos.

SUMMARY

1. The authors present 11 cases of nephrotic syndrome treated during a long term period of time with steroids.

2. Special consideration was given to the proteinuria and the humoral disturbance.

3. In seven patients the results were considered good; proteinuria and the humoral syndrome improved partially in two cases and the treatment failed in the two remainders.

4. The effect of steroid therapy was better in those patients with pure nephrotic syndrome, comparing with the results obtained in patients with the nephrotic syndrome of the mixed type.

5. After the initial therapy, the relapses were frequent when the treatment was not extended and they often appeared in relation with infectious diseases. Preventive treatment with small doses of antibiotics (Sulfadiazine or Peniciline) is recommended.

6. To obtain optimal results it is necessary to begin treatment early in the disease and to maintain an adequate therapy for a prolonged period of time.

7. The maintenance therapy should be guided through repeated clinical and laboratory controls.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—THORN, G. W.; MERRILL, J. P.; SMITH, J. J.; ROCHE, M. and FRAWBY, T. F. — Clinical Studies with ACTH and Cortisone in renal disease. *Arch. Int. Med.* 85:319, 1950.
- 2.—PARNSWORTH, E. B. — Metabolic changes associated with administration of ACTH in the nephrotic syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 74:60, 1950.
- 3.—RILEY, C. M. — The nephrotic syndrome. Effect of adrenocorticotrophic hormone. *Pediatrics*, 7:457, 1954.
- 4.—GOODMAN, H. C. and BAXTER, J. H. — Adrenocorticotrophic and corticoid treatment of the nephrotic syndrome. *Metabolism*, 7:Nº 140, 1958.
- 5.—KRAMER, B.; GOLDMAN, HAND, CASON, L. — The treatment of the non-edematous nephrotic child with ACTH. *J. Pediatrics*, 41:792, 1952.
- 6.—LANGE, J.; SLOBODY, L. and STRANG, R. — Prolonged intermittent ACTH and Cortisone therapy in the nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 15: 158, 1955.
- 7.—MERRILL, H. F.; WILSON, J. and TUNBERLAKE, L. T. — ACTH therapy of the nephrotic syndrome with corticotrophin. *Arch. Int. Med.* 94:925, 1954.
- 8.—BAXTER, J. H.; GOODMAN, H. C. y ORLOFF, J. — Nephrosis in adults: results of steroid therapy. *J. Clin. Invest.* 35:889, 1956.
- 9.—ARNEIL, G. C. — Treatment of nephrosis with prednisolone. *Lancet*, 1:403, 1956.

- 10.—MENEZES, L. y MONCKEBERG, F. — Nefrosis y ACTH, con especial referencia a las modificaciones humorales observadas en 4 casos. Rev. Ch. Ped. 26:1, 1955.
- 11.—PHILLIPS, F.; LAZCANO, F. y BARABONA, E. — Tratamiento hormonal del síndrome nefrótico. Rev. Med. de Chile, 85:511, 1957.
- 12.—DINGMAN, J. F.; FINKENSTADT, K. T.; LAIDAW, J. C.; RENOLD, A. R.; JENKINS, D.; MERRILL, J. P. and THORN, G. W. — Influence of intravenously administered adrenal steroids on sodium and water excretion in normal and addisonian subjects. Metabolism, 7:5, 608, 1958.
- 13.—LANGE, K.; R. SLOBODY, L. B. and WENK, E. J. — The treatment of the nephrotic syndrome in children and adults Arch. of Inst. Metal, 69:760, 1957.

DISCUSIÓN

Dr. Cid: Manifiesta que en la nefrosis se han intentado diversos tratamientos, tal como en la artritis reumatoidea. Se han observado remisiones espontáneas o bien provocadas por el sarampión, rubéola o períodos febriles de otra naturaleza. En el Hospital Roberto del Río han seguido, en algunos casos, el tratamiento preconizado por el Prof. Guido Fanconi.

A continuación da a conocer en forma resumida algunos casos controlados en el Hospital Roberto del Río.

Dr. Hernández: La mayoría de los autores están de acuerdo que en la nefrosis hay una glomerulitis con esclerosis final. Ahí actúa la cortisona. El peligro mayor es la exfoliación de potasio que puede llevar al coma cerebral.

Dr. Martínez: Relata que desde mediados de 1956 han seguido en el Hospital Calvo Mackenna dos series de enfermos: nefróticos y enfermos similares al síndrome nefrótico. Esta comunicación no se ha presentado porque se esperan 2 años de control, ya que

se ven remisiones espontáneas, variaciones estacionales o individuales.

Han observado un cuadro diferente en el lactante y en el pre-escolar: además ha sido difícil en ocasiones distinguir la nefrosis pura de la nefritis crónica de forma nefrótica. La impresión que se tiene del tratamiento es desfavorable. Cuando los corticoides han fracasado debe buscarse dosis altas durante 10-28 días. Si los síntomas mejoran se insiste en la mitad de la dosis durante varios días.

Dr. Kuzmani: Agrega que respecto al concepto de síndrome nefrótico se han visto novedades desde el uso de la biopsia renal. La glomerulonefritis membranosa se ve en el síndrome nefrótico y también en la glomerulo-nefritis crónica, donde hay además proliferación y exudación. La glomerulonefritis membranosa consiste en un espesamiento de la membrana basal de los epitelios que antes no se conocía y por eso se hablaba solamente de lesión tubular.

Prof. Dr. Steeger: Pregunta sobre la relación que tiene este tratamiento con la hormona antidiurética.

Dr. Hernández: Manifiesta que en la nefrosis hay hiponatremia y eso estimularía la hormona antidiurética.

Dr. Montero: Expresa que el proteinograma puede servir de índice pronóstico. En la nefrosis hay pérdida de serinas con alza de las alfa y beta proteínas. Los proteinogramas donde suben las beta proteínas son los de peor pronóstico.

Dr. Humberto del Pozo: Los dos casos en que fracasó el tratamiento tenían 4 y 1 año de evolución respectivamente. La electroforesis se hizo en algunos casos, pero no se siguió un sistema de investigación.