

Los corticosteroides en el trasplante renal

J. J. PLAZA PEREZ.

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz.

ESTEROIDES Y TRASPLANTE RENAL

Pasados ya más de 20 años desde que se realizaron los primeros trasplantes de riñón, los glucocorticoides y la azatioprina continúan siendo la base del tratamiento inmunosupresor empleado para evitar la reacción de rechazo.

La efectividad, sin embargo, de estas drogas no es equivalente, pues mientras se acepta que a las dosis de 2-3 mg/kg. la azatioprina es la droga más eficaz y con menos efectos secundarios de que se dispone la utilidad de los esteroides es cada día más debatida.

En términos generales el empleo de esteroides en el trasplante renal puede hacerse bajo dos aspectos diferentes: como terapéutica de mantenimiento para prevenir la reacción de rechazo, y como agente capaz de revertir esta reacción después de producida; con respecto a esta última (crisis de rechazo) constituyen el tratamiento más eficaz. En el terreno de la profilaxis, la falta de conocimiento exacto de su mecanismo de acción y la búsqueda del punto de equilibrio entre su máxima acción y el menor número posible de efectos secundarios ha sido la causa de su diferente forma de empleo de unos grupos a otros. Esta diferencia no sólo se refiere a la dosificación, reparto de la dosis diaria y pauta de descenso, sino incluso a aspectos más dispares como el empleo diario o alterno, la supresión a largo plazo o simplemente la no utilización.

Quizás uno de los hechos que más ha contribuido a esta situación sea que los efectos inmunosupresor y antiinflamatorio de los esteroides son poco claros y con frecuencia se superponen entre sí.

La acción inmunosupresora se conoce ya desde 1950 al demostrar GERMUTH y OTTINGER¹ que la cortisona podía prevenir la reacción de Arthus provocada por la administración al conejo de albúmina humana. En la misma época MIRICK² comprobó que en presencia de esteroides la formación de anticuerpos tras un estímulo antigénico quedaba muy atenuada sobre todo en el conejo, pero también en el hombre. En el terreno del trasplante, BILLINGHAM³ primero y ZUKOSKI y cols.⁴ después pusieron en evidencia el efecto beneficioso de los esteroides prolongando la supervivencia del injerto de piel y de riñón en animales de experimentación.

Experiencias posteriores demostraron que a nivel celular el efecto inmunosupresor se localiza a nivel de los macrófagos y de los linfocitos. En los primeros disminuyendo tanto el número como su movilidad y la respuesta a los factores quimiotáticos y a las linfocinas⁵⁻⁷ (todo ello afecta al procesamiento antigénico por los ma-

crófagos, antes de ser presentado a los linfocitos para su reconocimiento). Respecto a los linfocitos se ha comprobado que tras la administración de una dosis única de esteroides el recuento linfocitario disminuye rápidamente siendo la respuesta máxima a las 4-6 horas. Esta linfopenia se debe a una redistribución extravascular de las células, sin apenas linfólisis, y afecta de forma preferente a los linfocitos T⁶. También se ha propugnado la idea de que los corticoides ejercen diversos efectos bioquímicos sobre los linfocitos a través de su unión con receptores específicos citoplasmáticos que interfiriendo en la síntesis de DNA modificarían la síntesis proteica y en definitiva su actividad funcional⁸. Otros efectos como la disminución de la respuesta a los mitógenos⁹ y del cultivo linfocitario mixto¹⁰, así como a la generación y actividad de los linfocitos citotóxicos¹¹, demuestran la acción inmunosupresora de los esteroides. A pesar de estas acciones, en su mayoría bien demostradas, la capacidad inmunosupresora de los corticoides es poco potente e incluso en las situaciones en las que su empleo en dosis altas es más eficaz, como son las crisis de rechazo, es dudoso si esta efectividad no depende más de un efecto antiinflamatorio inespecífico que de una acción propiamente inmunosupresora.

Aunque con pautas variables la mayoría de los autores emplean los esteroides de forma profiláctica a todo lo largo del trasplante. Las dosis iniciales, por lo general, oscilan entre 1,5-3 mg/día, según se desprende de la revisión hecha por MCGEOWN¹⁴ en 16 hospitales británicos. Con posterioridad todas las pautas establecen un orden decreciente llegando aproximadamente a los 15-30 mg/día al final de las primeras cuatro semanas, estabilizándose luego en dosis algo inferiores.

Una minoría tan sólo, en contraste con los anteriores, emplean dosis altas durante las primeras semanas del postoperatorio. Así WOOD¹⁵ en la Clínica Mayo y SIMMONS¹⁶ en Minnesota empleaban 0,5-1 g. y 20 mg/kg. de metilprednisolona, respectivamente, en los días iniciales. En este sentido KAUFFMAN¹⁷, en un estudio randomizado y doble ciego utilizando bolos de 30 mg/kg. de metilprednisolona versus una solución de dextrosa administrada en el momento del trasplante, llegó a la conclusión de que esta terapéutica «no estaba justificada». En los últimos años, a partir de la publicación de MCGEOWN¹⁸ en 1977 referente al empleo de dosis de tan sólo 20 mg/día y la confirmación posterior en estudios controlados como el de CHAN y MORRIS¹⁹ en 1981 en el que se utilizan 0,5 mg/kg., con una supervivencia del injerto semejante y una morbilidad menor que la obtenida con dosis más altas, la tónica general ha sido la de emplear

dosis cada vez menores de corticosteroides. En este mismo sentido, los trabajos de ANDREU y de GRIÑO en este mismo número parecen confirmar esta tendencia.

Algunos autores han ido incluso más allá, propugnando incluso la supresión completa de los corticoides en el tratamiento a largo plazo, hecho que no deja de ser curioso cuando tan sólo hace unos años constituía una medicación insustituible. Así FIRST y cols.²⁰ son partidarios de la supresión completa de los esteroides en los trasplantes con buena tolerancia inmunológica (hermanos HLA idénticos) en los que se utilizarían sólo durante la crisis de rechazo. En la experiencia de la mayoría, sin embargo, incluido el propio FIRST, la supresión de los corticoides en el trasplante de cadáver se sigue de un porcentaje variable de pérdidas de causa inmunológica, sin que por el momento existan datos que permitan predecir qué pacientes y en qué momento se va a producir el deterioro²¹⁻²³. Por todo ello no parece aconsejable por el momento llegar a la supresión total, a no ser en todo caso en los trasplantes de vivo con buena tolerancia inmunológica.

Un aspecto interesante por ser una situación intermedia, entre los que abogan por la retirada definitiva de los esteroides y aquellos que creen que debe mantenerse una dosis pequeña de por vida, y con la ventaja de disminuir al mínimo los efectos secundarios, es el empleo de pautas de administración en días alternos. El empleo de corticoides de efecto transitorio, como la prednisona dada en dosis única a primera hora de la mañana y en días alternativos, tiene la ventaja de no interferir con el ciclo cortisol-ACTH, ni exponer a los tejidos al efecto mantenido de la hormona a lo largo del día (al contrario de lo que pasa con los esteroides de efecto sostenido o dados en dosis divididas). Este hecho explica el mantenimiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, así como la ausencia casi total de efectos secundarios con la pauta alterna. La mayor parte de los estudios clínicos realizados utilizando estos protocolos han sido retrospectivos y no controlados y quizás por ello los resultados son variables y las conclusiones difíciles de extraer. Así mientras algunos autores no han encontrado inconveniente en su empleo^{24,25}, otros por el contrario han evidenciado un aumento de la incidencia de crisis de rechazo o cuando menos de deterioro de la función renal, al compararlo con protocolos en donde los esteroides se administran diariamente^{26,27}.

También en este sentido DUMLER²⁸, en un trabajo reciente prospectivo y controlado en el que analiza la evolución de 76 trasplantes renales, comprueba que la evolución del injerto a largo plazo utilizando una pauta de administración diaria de los esteroides es semejante a la que se obtiene con su administración en días alternos, con la ventaja en este último grupo de una menor incidencia de infecciones y osteonecrosis con relación al primero.

Si existen estas controversias en cuanto al uso de los corticoides en el tratamiento profiláctico del trasplante re-

nal, las cosas son por fortuna más claras en la indicación de su empleo durante las crisis de rechazo. En estos casos la opinión unánime coincide en señalar la eficacia de la medicación, aunque queda por establecer con claridad el momento adecuado de su empleo, así como la vía de administración y la dosis óptima. Respecto a esta última, una cantidad de 300-1.000 mg/día durante varios días consecutivos es la práctica más habitual²⁹. Sólo algunos autores, y a la cabeza de ellos KREIS³⁰, han cuestionado la utilidad de los esteroides en el tratamiento de la crisis de rechazo, fundamentalmente en la base de que existirían dos tipos diferentes de tales crisis y que sólo un tipo determinado de ellas, precisamente las menos frecuentes (10-15%), serían corticosensibles, mientras que el resto se resolverían de forma espontánea, sin obtener beneficio de la medicación.

En resumen, puede decirse que la eficacia de los esteroides en el trasplante renal se relaciona con una combinación de los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios. El objetivo prioritario de su empleo consiste en encontrar el punto en el que la máxima eficacia se asocie al menor número posible de efectos secundarios, y esto quizás se consiga de forma óptima con el empleo profiláctico con dosis bajas, y a largo plazo, en días alternos. No parece que por el momento exista ningún tratamiento sustitutivo, de la misma eficacia que los esteroides, en el tratamiento de las crisis de rechazo.

BIBLIOGRAFIA

1. GERMUTH, F. G., y OTTINGER, B.: «Effects of 17-hidroxi-11 dehidrocorticosterone (compound) and of ACTH on Arthus reaction and antibody formation in the rabbit». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74: 815, 1950.
2. MIRICK, G. S.: «The effects of ACTH and cortisone on antibodies in humans beings». *Bull. Johns Hopkins Hôsp.*, 88: 332, 1951.
3. BILLINGHAM, R. E.; BRENT, L., y MEDAWAR, P. B.: «Effects of cortisone on survival of skin homografts in rabbits». *Br. Med. J.*, 1157, 1951.
4. ZUKOSKI, C. F.; CALLAWAY, J. M., y RHEA, W. G.: «Tolerance to a canine renal homograft induced by Prednisolone». *Surg. Forum*, 14: 208, 1963.
5. RINEHART, J. J.; BACELZARK, S. P., y SAGONE, A. L.: «Effects of corticosteroids on human monocyte function». *N. Engl. J. Med.*, 292: 236, 1975.
6. FAUCI, A. S.; DALE, D. C., y BALOW, J. E.: «Glucocorticosteroid therapy. Mechanism of action and clinical considerations». *Ann. Intern. Med.*, 84: 304, 1976.
7. BALLOW, J. E., y ROSENTHAL, A. S.: «Glucocorticoid suppression on macrophage migration inhibitory factor». *J. Exp. Med.*, 137: 1031, 1973.
8. FAUCI, A. S.: «Mechanism of the immunosuppressive and antiinflammatory effects of glucocorticosteroids». *J. Immunopharmacol.*, 1: 1, 1979.
9. WEBER, M. L.; RITTS, R. E., y TASWELL, H. F.: «Cellular immunity after intravenous administration de Methyl prednisolone». *J. Lab. Clin. Med.*, 83: 383, 1974.
10. ROSENBERG, J. C., y LUSZ, K.: «Methylprednisolone suppression of proliferating and cytotoxic lymphocytes». *Transplant. Proc.*, 9: 1055, 1977.
11. ROSENBERG, J. C., y LYSZ, K.: «Suppression of human cytotoxic lymphocytes by methyl prednisolone. An immunosuppressive mechanism of action of steroids». *Transplantation*, 25: 115, 1978.
12. MERRIL, J. P.: «Present status of kidney transplantation». In *Diseases a month Chicago Year Book Medical Publishers*. November 1974.
13. SALVATIERRA, O.; POTTER, D., y COCHRUMK.: «Improved patient survival in renal transplantation». *Surgery*, 79: 166, 1976.
14. MCGEOWN, M. G.: «Immunosuppression for kidney transplantation». *Lancet*, 11; 310, 1973.

15. WOODS, J. E.; ANDERSON, C. F., de WEERD, J. H.—«High-dose intravenously administered methylprednisolone in renal transplantation. A preliminary report». *JAMA*, 223; 896, 1973.
16. SIMMONS, R. L.; VAN HOOK, E. J., y YUNIS, E. J.: «One hundred sibling kidney trnsplant followed 2 to 7^{1/2} years. A multifactorial analysis». *Ann. Surg.*, 185: 196, 1977.
17. KAUFFMAN, H. M.; SAMPSON, D., y FOX, P. S.: «High dose (bolus) intravenous methylprednisolone at the time of kidney homo-transplantation». *Ann. Surg.*, 186; 631, 1977.
18. MCGEOWN, M.; DOUGLAS, J. F.; BROWN, W. A.; DONALDSON, R. A.; KENNEDY, J. A.; LOUGHRIDGE, W. G.; MENTA, S.; NELSON, S. D.; DOHERTY, C. C.; JOHNSTARE, R.; TODD, G., y HILL, C. M.: «Advantages of low dose steroid from the day after renal transplantation». *Transplantation*, 29: 287, 1980.
19. CHAN, L.; FRENCH, M. E.; OLIVER, D. O., y MORRIS, P. J.: «High and low dose prednisolone». *Transplantation Proc.*, XIII, 1: 336, 1981.
20. FIRST, M. R.; MUNDA, R.; KANT, K. S.; FIDLER, J. P., y ALEXANDER, J. W.: «Steroid withdrawall following HLA identical related donor». *Transplant. Proc.*, XIII, 1: 319, 1981.
21. NAIK, R. B.; ABDEEN, H.; ENGLISH, J.; CHAKRABORTY, J.; SLAPAK, M., y LEE, H.: «Prednisolone withdrawal after 2 years in renal transplant patients receiving only this form of immunosuppression». *Transplant. Proc.*, XI, 39, 1979.
22. STEINMAN, T. I.; ZIMMERMAN, C. E.; MONACO, A. P.; BROWN, R. S.; YAGER, H. M.; CLIVE, D. M., y RANSIL, B. J.: «Steroids can ben stopped in kidney transplant recipients». *Transplant. Proc.*, XIII, 323, 1981.
23. AHONEN, H.; HAYRY, P.; VON WILLEBRAND, E.; EKLUND, B., y LINDSTROM, B.: «Impact of methylprednisolone on first allograft rejection». *Transplant. Proc.*, XIII, 328, 1981.
24. DE VECHI, A.; CANTALUPPI, A.; MONTAGNINO, G.; TARANTINO, A.; MAESTRI, O., y CONTICELLI, C.: «Long Term comparison between single morning daily and alternate day steroid treatment in cadaver kidney recipients». *Transplant. Proc.*, 12: 327, 1980.
25. BURESON, R. L.; SCRUGGS, R. F., y BRENNAN, A.: «Successfull immunosuppression of renal allograft recipients with alternate day steroids therapy». *Clin. Nephrol.*, 10: 87, 1978.
26. LEB, D. E.: «Alternate day prednisone treatment may increase kidney transplant rejections». *Proc. Dial. Transplant. Forum*, 9: 136, 1979.
27. BREITENFIELD, R. V.; HEBERT, L. A., y LEMAN, Jr. J.: «Stability of renal transplant function with alternate day corticosteroid therapy». *JAMA*, 244: 151, 1980.
28. DUMLER, F.; LEVIN, N. W.; SZEGO, G.; VULPETTI, A. T., y PREUS, L. E.: «Long term alternate day steroid therapy in renal transplantation. A controlled study». *Transplantation*, 34: 78, 1982.
29. GUAT, S., y TOLEDO-PENEYRA, L. H.: «Treatment of acute renal allograft rejection. A review». *Dial. and Transplant.*, 8: 767, 1979.
30. KREIS, H.; LACOMBE, M.; NOEL, L. H.; DESCAMPS, J. M.; CHAIRLEY, J., y CROSNIER, J.: «Kidney graft rejection. Has the need for steroids to be re-evaluated». *Lancet*, 2: 1169, 1978.