

## Bajas dosis de esteroides en el trasplante renal

J. M. GRIÑO, A. CARALPS, R. NOGUES, A. M. CASTELAO y J. ALSINA

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

### RESUMEN

Los esteroides son responsables en gran medida de la morbilidad y mortalidad del trasplante renal, por lo que en la actualidad se ensaya reducir las dosis de estas drogas en el manejo del receptor del injerto.

Referimos nuestra experiencia en 31 receptores de un primer trasplante renal de cadáver, con un tiempo de seguimiento igual o superior a 6 meses, usando dosis relativamente bajas de esteroides en el tratamiento del rechazo. Los pacientes no recibieron esteroides profilácticamente en el postoperatorio inmediato hasta la aparición de la crisis de rechazo.

El tiempo medio de aparición de la primera crisis de rechazo fue de  $8,26 \pm 6,38$  días tras el trasplante renal. El número de tratamientos antirrechazo por paciente durante los 3 primeros meses fue de  $1,31 \pm 0,52$ . La dosis total media acumulativa de prednisona oral en los 6 primeros meses fue de  $5.770 \pm 1.563$  mg. Nueve pacientes (29 %) recibieron además metilprednisolona intravenosa, cuya dosis total media en los 6 primeros meses fue de  $1.450 \pm 788$  mg. No hubo mortalidad en nuestro grupo de pacientes. La supervivencia actuarial del injerto a los 6 meses era de 83 %.

Nuestros resultados sugieren que los esteroides administrados rutinariamente tras el trasplante renal no previenen ni retardan la aparición de la crisis de rechazo, quizás no sean necesarios, y que con bajas dosis de esteroides se alcanzan buenas supervivencias del injerto y se puede reducir morbilidad y mortalidad del receptor.

Palabras clave: Bajas dosis de esteroides. Trasplante renal.

### LOW DOSE STEROIDS IN RENAL TRANSPLANTATION

#### SUMMARY

Steroids are mainly responsible for morbidity and mortality in renal transplantation and many assays have been performed to reduce steroid dose in kidney recipients.

We report our experience in 31 first renal cadaveric transplants which follow-up lasted at least 6 months, using relatively low dose steroids. Patient did not receive steroids postoperatively until rejection crisis appeared.

The time of onset of the first rejection was  $8.26 \pm 6.38$  days after renal transplantation. The number of treatments given to acute rejection per patient during the first 3 months were  $1.36 \pm 0.52$ . The mean total dose of oral prednisone per patient at 6 months were  $5770 \pm 1563$  mg. Nine patients (29 %) also received intravenous methylprednisolone; the mean total dose was  $1450 \pm 788$  mg. There was no mortality in our group of patients. The actuarial graft survival at 6 months was 83 %.

Our results suggest that steroids routinely administered postoperatively neither prevent nor delay rejection crisis and perhaps are not necessary, and that low dose steroid protocols in renal transplantation reach good results on graft survival and reduce morbidity and mortality of the host.

Key words: Low-dose steroids. Renal transplantation.

**INTRODUCCION**

Desde el inicio del trasplante renal el tratamiento inmunosupresor más ampliamente utilizado ha sido la combinación de esteroides y azatioprina. Los esteroides se emplean en el tratamiento de la crisis de rechazo y también de modo profiláctico para prevenir la aparición de la misma.

Las altas dosis de esteroides son grandemente responsables de la mortalidad por infección y de muchas de las complicaciones que aparecen en los receptores del trasplante renal. Por ello diversos equipos de trasplante han ensayado reducir las dosis de esteroides en un intento de disminuir la morbilidad y mortalidad del receptor al tiempo que se alcancen buenas supervivencias del injerto. Así McGEOWN<sup>1</sup> logra buenos resultados con dosis relativamente bajas de esteroides.

Dentro de esta línea iniciamos un programa de trasplante renal en julio de 1980, empleando dosis de esteroides inferiores a algunas históricamente referidas. Se estudian los resultados obtenidos con esta pauta sobre el injerto y el receptor.

**MATERIAL Y METODOS**

El estudio comprende 31 receptores de un primer trasplante renal de cadáver realizados desde julio de 1980, con un tiempo de seguimiento igual o superior a los 6 meses.

El tratamiento inmunosupresor que recibieron estos pacientes se detalla a continuación. Cada paciente previamente el acto quirúrgico recibió azatioprina a dosis de 3 mg/kg., y en los días posteriores a dosis de 2,5 mg/kg/día, reduciéndose al aparecer leucopenia. Los pacientes no recibieron esteroides en el postoperatorio hasta que se hizo el diagnóstico de rechazo, basado en la captación de plaquetas marcadas con <sup>111</sup>In-oxina<sup>2</sup>, datos clínicos, bioquímicos, isotópicos (hipuran-<sup>131</sup>I) e histológicos. La crisis de rechazo se trató de modo similar al protocolo de McGEOWN<sup>3</sup>. Brevemente: al tiempo que se continuaba con la dosis de azatioprina se administraban 200 mg. de prednisona oral durante 3 días, 150 mg. al cuarto día, 100, 75, 50 mg. en los consecutivos días y luego se reducían paulatinamente las dosis hasta alcanzar 0,25 mg/kg/día en un período de 20 días a un mes. En algunas crisis de rechazo, consideradas como severas (grave deterioro de la función renal, empeoramiento severo apreciado en las pruebas isotópicas...), se administraron de 1 a 3 bolus intravenosos de 500 mg-1 g. de metilprednisolona.

Se analizaron los factores que pudieron influir en la supervivencia del receptor y del injerto, tales como edad, embarazos, transfusiones, compatibilidad HLA A y B y DR, grupo eritrocitario ABO, enfermedad renal primaria. Se calcularon el número de tratamientos antirrechazo recibidos por paciente durante los 3 primeros meses, día de inicio del primer rechazo, las dosis acumulativas de esteroides a los 3 y 6 meses tras el trasplante renal. Se estudió la incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor durante los 6 primeros meses. La función renal se valoró a los 6 meses, según las cifras de creatinina sérica. El cálculo de la supervivencia del injerto y del receptor se hizo según método actuarial.

**RESULTADOS**

Los factores que pueden influir en la supervivencia del receptor y del injerto se detallan en la tabla I. A la mayo-

TABLA I

**FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL (31 PACIENTES)**

Edad .....	35 ± 9
Sexo:	
Varones .....	22 (70 %)
Hembras .....	9 (30 %)
Embarazos:	
Nulíparas .....	4 (12 %)
Múltiparas .....	5 (16 %)
Enfermedad renal primaria:	
Glomerulonefritis .....	15 (48 %)
Pielonefritis .....	5 (16 %)
Diabetes .....	2 (6 %)
Otros .....	9 (29 %)
Grupo sanguíneo:	
A .....	15 (48 %)
O .....	12 (39 %)
B, AB .....	4 (13 %)
TRANSFUSIONES PRETRASPLANTE:	
≥ 5 .....	30 (97 %)
0 .....	1 (3 %)
Incompatibilidades HLA A y B:	
0,1 .....	6 (19 %)
2 .....	10 (32 %)
3,4 .....	15 (48 %)
Incompatibilidades DR:	
1,2 .....	9 (29 %)
0 .....	16 (52 %)
No hecho .....	6 (19 %)

ría de los pacientes se les efectuaron transfusiones de modo prospectivo antes del trasplante.

No hubo mortalidad entre estos pacientes durante el período de 6 meses tras el trasplante renal, ni tampoco en 20 de ellos en los cuales el período de seguimiento se alarga hasta 12 meses (Fig. 1).

En 4 pacientes se predió el injerto por rechazo irreversible (13 %), todos ellos durante los 3 primeros meses después del trasplante. Otro injerto se perdió debido a una estenosis de arteria renal en el quinto mes. La su-

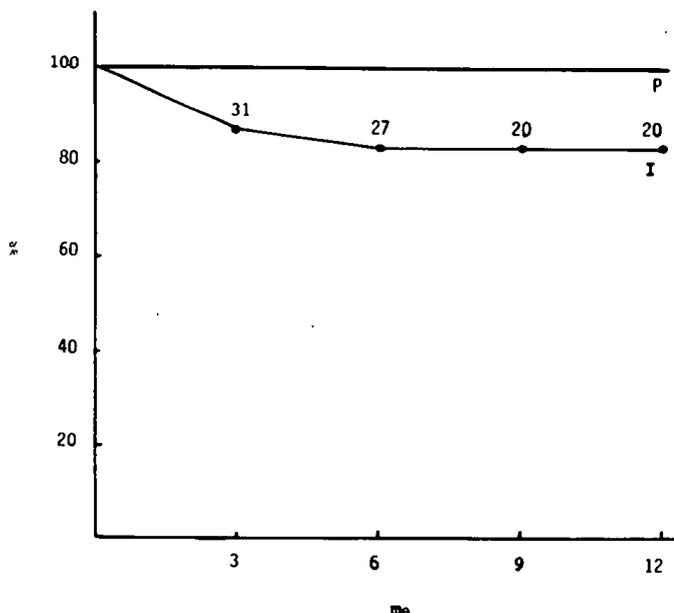


Fig. 1.—Supervivencia actuarial del paciente (P) y del injerto (I) en 31 trasplantes renales. (me = meses).

pervivencia actuarial del injerto a los 3 y 6 meses fue del 87 y 83 %, respectivamente. No se registró ninguna pérdida adicional del injerto en 20 de estos pacientes con un tiempo de seguimiento de 12 meses. La cifra media de creatinina sérica a los 6 meses en los pacientes con riñón funcional fue de  $149 \pm 39 \mu\text{mol/l}$ . Un paciente no presentó ninguna crisis de rechazo y no recibió esteroides. El número medio de tratamientos antirrechazo por paciente durante los 3 primeros meses fue de  $1,31 \pm 0,52$ . El tiempo medio de inicio de la primera crisis de rechazo fue de  $8,26 \pm 6,38$  días tras el trasplante renal (tabla II).

TABLA II

**CRISIS DE RECHAZO DURANTE LOS 3 PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE (31 PACIENTES)**

Día de inicio del primer rechazo	$8,26 \pm 6,38$
Tratamientos antirrechazo	$1,31 \pm 0,52$
Rechazos irreversibles	4 (13 %)

La dosis total media de prednisona oral a los 3 y 6 meses fue de  $4.365 \pm 1.535$  mg. y  $5.770 \pm 1.563$  mg., respectivamente. Nueve pacientes (29 %) recibieron metilprednisolona intravenosa, siendo la dosis total media la misma a los 3 y 6 meses:  $1.450 \pm 788$  mg. La dosis total media de azatioprina durante los 6 primeros meses, después del trasplante, fue de  $23.020 \pm 7.117$  mg. (peso corporal medio:  $58,36 \pm 8,66$  kg.) (tabla III).

El número total de complicaciones por paciente durante los 6 primeros meses tras el trasplante renal fue de 1,5 (tabla IV).

La infección fue la complicación más común, con una incidencia de 0,7 episodios de infección por paciente. La infección más frecuente fue la bacteriana (58 %), siendo el punto de localización más frecuente el tracto urinario. La septicemia se presentó en un 13 % de los casos, siendo en todos ellos de punto de partida urinario, no complicándose con shock séptico ni metástasis sépticas. La infección vírica se presentó en un 13 % de los casos, siendo más frecuente la infección por citomegalovirus (3 casos). Un solo paciente presentó necrosis ósea aséptica de cabeza de fémur a los 11 meses del trasplante renal. La ganancia media de peso durante los 6 primeros meses fue de  $8,07 \pm 5,18$  kg.

**DISCUSION**

La diálisis y el trasplante renal son las dos posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer al paciente que llega a la insuficiencia renal terminal. El índice de supervivencia del paciente es similar en hemodiálisis y tras el trasplante renal de cadáver<sup>4</sup>, aunque el grado de rehabilitación y calidad de media vida que se logra es superior con el trasplante renal<sup>5</sup>. Sin embargo, en el trasplante renal inciden una serie de complicaciones potencialmen-

TABLA III

**DOSIS ACUMULATIVAS DE ESTEROIDES Y AZATIOPRINA EN LOS 6 PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE RENAL (MG/PACIENTE)**

	Tres meses	Seis meses
Prednisona oral	$4.365 \pm 1.535$	$5.770 \pm 1.563$
Metilprednisolona intravenosa n = 9 (29 %)	$1.450 \pm 788$	$1.450 \pm 788$
Azatioprina		$23.020 \pm 7.117$

TABLA IV

**COMPLICACIONES DURANTE LOS 6 PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE RENAL (31 PACIENTES)**

Infecciosas:	
Bacterianas	18 (58 %)
Víricas	4 (13 %)
Fúngicas	0 (0 %)
Lugar de la infección:	
Urinaria	17 (56 %)
Herida	4 (13 %)
Pulmón	4 (13 %)
Sepsis	4 (13 %)
No infecciosas:	
Hipertensión	13 (42 %)
Isquemia coronaria	2 (6,5 %)
Diabetes mellitus	1 (3,5 %)
Úlcera péptica	1 (3,5 %)

te graves, especialmente las infecciones, derivadas muchas de ellas del tratamiento inmunosupresor y sobre todo de las dosis elevadas de esteroides utilizadas, de tal manera que los dos tercios de las muertes de pacientes transplantados ocurrían en portadores de un injerto funcional<sup>6</sup>. Los esteroides son las drogas más eficaces empleadas en el tratamiento de la crisis de rechazo asociados o no a otros agentes terapéuticos<sup>7</sup>. Puesto que las dosis de esteroides utilizadas se habían establecido de manera empírica, muchos autores han tratado de disminuir estas dosis para reducir la mortalidad y morbilidad del trasplante renal sin que ello supusiera una pérdida más elevada de injertos. MCGEOWN<sup>3</sup>, utilizando dosis de esteroides comparativamente más bajas que otros equipos<sup>7</sup>, tras diez años de experiencia, logra una baja mortalidad de los receptores, debido a una baja incidencia de infecciones. ROSENBERG y KAPLAN<sup>8</sup>, utilizando dosis reducidas de metilprednisolona endovenosa no registran mortalidad en su grupo de pacientes. VINCENTI y cols.<sup>9</sup>, comparando dos protocolos de altas y bajas dosis junto con una limitación del número de tratamientos antirrechazo, observan una reducción de la mortalidad de un 10 % en el primer año tras el trasplante renal, debido sobre todo a una reducción de un 10 % de la incidencia de infecciones, sin disminuir por otra parte la supervivencia del injerto de forma significativa. Recientemente otros autores<sup>10,11</sup> extraen conclusiones similares al reducir las dosis de esteroides, si bien las dosis totales empleadas por estos equipos resultan relativamente altas. MORRIS y

cols.<sup>12</sup> al reducir las dosis orales de prednisolona observan una reducción de la mortalidad debida a la disminución de las infecciones graves en los primeros meses, así como de otras complicaciones derivadas de los esteroides, sin disminuir la supervivencia del injerto. En nuestra serie, las dosis totales acumulativas de esteroides, administrados por vía oral y endovenosa a los 3 y 6 meses, resultan inferiores a las utilizadas por MORRIS y cols.

No hubo mortalidad en nuestro grupo de pacientes.

El número medio de complicaciones fue de 1,5 por paciente, similar a otros equipos con dosis reducidas<sup>10,12</sup>. Se registraron 0,7 episodios infecciosos por paciente, sin que ninguno de ellos resultara mortal.

Nuestros pacientes no recibieron esteroides en el postoperatorio hasta que apareció la crisis de rechazo. El tiempo medio de aparición de ésta fue similar a la de otros autores utilizando dosis profilácticas de esteroides en el postoperatorio inmediato<sup>10-12</sup>. Ello sugiere que los corticoides administrados de forma rutinaria en el postoperatorio no previenen ni retardan la aparición de la crisis de rechazo y quizá no sean necesarios, teniendo en cuenta además que su uso en este período se asocia con una mayor incidencia de complicaciones<sup>13</sup>. La supervivencia del injerto a los 6 meses fue del 82 %. Ello quizá sea atribuible al conocido efecto beneficioso de las transfusiones ya que la mayoría de nuestros pacientes recibieron transfusiones de modo prospectivo antes del trasplante renal<sup>14</sup>, y en más de la mitad de los casos el trasplante se efectuó sin haber ninguna incompatibilidad DR entre donante y receptor<sup>15,16</sup>, si bien el efecto beneficioso de este factor se ha cuestionado recientemente<sup>17</sup>.

A pesar del corto tiempo de seguimiento de nuestro grupo de pacientes, en base a los resultados obtenidos creemos que las bajas dosis de esteroides en el trasplante renal logran buenos resultados en la supervivencia del injerto al tiempo que evitan morbilidad y mortalidad en el receptor, lo que sitúa al trasplante renal en el lugar ade-

cuado en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal<sup>18</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. McGEOWN, M.; KENNEDY, J. A.; LOUGHRIDGE, W. G. G.; DOUGLAS, J.; ALEXANDER, J. A.; CLARKE, S. D.; McEVOY, J., y HEWITT, J. C.: «One hundred transplants in the Belfast City Hospital». *Lancet*, 2: 648-651, 1977.
2. GRIÑO, J. M.; ALSINA, J.; MARTIN, J.; ROCA, M.; CASTELAO, A.; ROMERO, R., y CARALPS, A.: «Indium-111 labeled autologous platelets as a diagnostic method in Kidney allograft rejection». *Transplant. Proc.*, 14: 198-200, 1982.
3. McGEOWN, M. G.; DOUBLAS, J. F.; BROWN, W. A.; DONALDSON, R. A.; KENNEDY, J. A.; LOUGHRIDGE, W. G.; MEHTA, S.; NELSON, S. D.; DOHERTY, C. C.; JOHNSTONE, R.; TODD, G., y HILL, C. M.: «Advantages of low dose steroid from the day after renal transplantation». *Transplantation*, 29: 287-289, 1980.
4. Combined report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe, XI, 1980, p. 21-23, EDTA, Paris, 1981.
5. MERRIL, J. P.: «Dialysis versus transplantation in the treatment of end stage renal disease». *Ann. Rev. Med.*, 29: 343-358, 1978.
6. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry: «The 13th report of the Human Renal Transplant Registry». *Transplant. Proc.*, 9: 9-26, 1976.
7. GUAT, S. S., y TOLEDO-PEREYRA, L. H.: «Treatment of acute renal allograft rejection: A review». *Dialysis and Transplantation*, 8: 767-848, 1979.
8. ROSENBERG, J.C.: «A rationale and recommendation for the use of steroids in renal transplant recipients». *Dialysis and Transplantation*, 8: 773-779, 1979.
9. VINCENTI, F.; AMEND, W.; FEDUSKA, N. J.; DUCA, R. M., y SALVATIERRA, O.: «Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes». *Am. J. Med.*, 69: 107-112, 1980.
10. SALAMAN, J. R.; GRIFFIN, P. J. A., y PRICE, K.: «A controlled clinical trial of lowdose prednisolone in renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 14: 103-104, 1982.
11. BIRKELAND, S. A.: «Effect of high-versus low-dosage steroid of graft and patients survival and hospitalization». *Transplant. Proc.*, 14: 128, 1982.
12. MORRIS, P. J.; CHAN, L.; FRANCH, M. E., y TING, A.: «Low dose oral prednisolone in renal transplantation». *Lancet*, 1: 525-527, 1982.
13. KREIS, H.; NOEL, L. H.; CHAILLEY, J.; LACOMBE, M.; DESCAMPS, J. M., y CROSMIER, J.: «Kidneygraft rejection: Has the need for steroids to be re-evaluated». *Lancet*, 2: 1169-1172, 1978.
14. OPELZ, G.; GRAVER, B., y TERASAKI, P. I.: «Induction of high Kidney graft survival rate by multiple transfusion». *Lancet*, 1: 1223-1225, 1981.
15. TING, A., y MORRIS, P. J.: «Powerful effect of HLA-DR matching on survival of cadaveric renal allografts». *Lancet*, 2: 282-285, 1980.
16. BERG, B.; GROTHM, G. G.; LUNDGREN, G., y MÖLLER, E.: «The impact of HLA-DR matching on the outcome of cadaver Kidney transplantation». *Transplant. Proc.*, 14: 178-181, 1982.
17. OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «International study of histocompatibility in renal transplantation». *Transplantation*, 33: 87-95, 1982.
18. CERRILI, J.: «Presidential address: role of Kidney transplantation and its implementation». *Transplantation*, 31: 459-462, 1981.