

Pautas de corticoterapia en el trasplante renal

J. ANDREU, A. CARALPS, A. BRULLES, M. J. RICART, F. OPPENHEIMER, E. ESTELLER, J. ANDREU N., A. SANS y J. VILARDELL.

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

RESUMEN

A través de 110 trasplantes renales efectuados desde enero de 1978 a diciembre de 1981 se discuten las diversas pautas de corticoterapia seguidas.

En 31 casos se ha administrado un moderado tratamiento profiláctico de la crisis de rechazo (100 mg. de prednisolona i.v. durante la cirugía, seguidos de prednisona oral a dosis de 0,25 mg/kg. y día), en los restantes 79 trasplantados prácticamente no se ha seguido tratamiento profiláctico (sólo 100 mg. de prednisolona durante la intervención). No se observan diferencias en cuanto al porcentaje de trasplantados que presentan episodios de rechazo en el primer mes, ni en el lapso de tiempo transcurrido desde la cirugía a la aparición del rechazo.

El tratamiento de la crisis de rechazo se ha realizado según tres pautas: a) dosis muy elevadas de prednisona por vía oral; b) tres bolus endovenosos de un g. de prednisolona; c) dosis relativamente moderadas de prednisona oral durante 3 días.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre las dos primeras pautas, valorando la recidiva del rechazo dentro del mes siguiente del inicio del tratamiento y el porcentaje de supervivencia del injerto a 3 meses y un año.. A pesar de que el número de trasplantados tratados de acuerdo con la tercera pauta y con un seguimiento suficiente desde el trasplante es muy escaso, se sugiere que esta última pauta podría ser la de elección.

Por lo general las dosis de prednisona se han ido reduciendo lentamente hasta alcanzar un nivel de mantenimiento de 0,25 mg/kg. y día. Sin embargo, en 46 pacientes que han sido trasplantados a lo largo de más de 10 años se ha administrado una corticoterapia de mantenimiento a dosis muy bajas (entre 5 y 10 mg/día). No hemos observado mayor riesgo de rechazo siguiendo con estas bajas dosis siempre que haya transcurrido un periodo largo de buena tolerancia.

Palabras clave: Rechazo. Corticoides. Prednisona. Prednisolona.

SCHEDULE OF STEROID TREATMENT IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Graft survival and rejection episodes were analyzed in 110 transplants performed from January 1978 to December 1981, treated with different steroid protocols.

31 patients received a prophylactic treatment of rejection (100 mg. of intravenous methylprednisolone during surgery and 0.25 mg/kg. per day of oral prednisone). The remaining cases 79, did not receive any prophylactic treatment (only the surgical dose). Results indicated that there were no differences between the two groups as regard the number of patient with renal rejection during the first month and the date of the rejection crisis.

The management of crisis of rejection was carried out according to the three following patterns: (a) very high doses of prednisone orally (5 mg/kg/day decreasing gradually along 2-3 weeks down to 1 mg/kg/day, and a subsequent decrease during 2-3 weeks down to 0.5 mg/kg/day); (b) one single dose of 1 g/day intravenously for three consecutive days, followed by one dose of 100 mg. prednisone orally decreasing during 2-3 weeks down to 1 mg/kg/day and during 2-3 more weeks down to 0.5 mg/kg/day; (c) one single dose of 200 mg/day prednisone orally

for three consecutive days, decreasing down to 100 mg/day, reducing the dose 25 mg. every day, and then following pattern (b).

The efficacy of treatment was assessed on the basis of the two following criteria: the need or lack of need for re-instituting the management of the rejection within a period of 30 days from the beginning of treatment, and the graft survival at 3 months and one year following transplantation.

No statistically significant differences were noted with patterns (a) and (b). Even though the number of transplanted patients who were treated with pattern (c) and with suitable follow up is very short (only 5), it is suggested that (c) could be the pattern of choice.

As a rule, the prednisone dosage was gradually reduced down to a maintenance level of 0.25 mg/kg. Nonetheless, in 46 patients who underwent transplantation along over 10 years a maintenance therapy with corticoids was used at very low doses (between 5 and 10 mg/day). No higher risk of rejection has been noted under those very low doses as long as a considerable period of good tolerance has elapsed.

We therefore conclude that the profilactic treatment with corticoids is not efficient and should not be prescribed. Whenever facing the diagnosis of a crisis of rejection corticoids should be given at high doses and it is more advisable to give 1 g intravenously for three days or lower doses orally (3 mg/kg.) for three days and decrease them subsequently in 2-3 weeks down to 0.5 mg/kg. Once that level has been reached, the decrease should be very slow and not go beyond 7.5 or 10 mg/day.

Key words: Rejection. Corticoids. Prednisone. Prednisolone.

INTRODUCCION

GOODWIN¹ en 1959 trata por primera vez una crisis de rechazo con dosis elevadas de esteroides, consiguiendo una remisión clínica de la misma. HUME² los introduce definitivamente en el trasplante renal no sólo para el tratamiento del rechazo, sino también como profilaxis del mismo.

Desde entonces los corticoides a dosis elevadas se han convertido en la base, junto a la azatioprina, del tratamiento inmunosupresor del trasplantado. Sin embargo, una buena parte de la morbilidad y mortalidad del trasplante tienen su causa en la inmunosupresión y particularmente en la corticoterapia. Por ello el interés en los últimos años de introducir pautas más moderadas en la administración de corticoides que, conservando su eficacia, disminuyan su riesgo³⁻⁵.

El mayor avance en el trasplante renal y su mejor justificación radica más en el bajo porcentaje de mortalidad alcanzado que en el mayor porcentaje de injertos funcionantes⁶.

Sin embargo, todavía existe gran confusión sobre la mejor pauta de corticoterapia a seguir tanto en el aspecto profiláctico como terapéutico y de mantenimiento en el trasplantado renal.

Pretendemos ofrecer nuestra experiencia en este campo.

MATERIAL Y METODOS

Desde enero de 1978 a diciembre de 1981 hemos realizado 132 trasplantes renales en 130 pacientes. Excluimos 22 casos: 13 por seguirse una corticoterapia irregular que no permite su

inclusión en ningún grupo, 4 por fracaso inmediato del injerto de causa quirúrgica, uno por rechazo sobreagudo, uno por riñón no viable, uno por ser el donante un hermano HLA distinto (no permite su inclusión en ningún grupo) y 2 por falta de datos.

En los 110 trasplantes restantes estudiamos su evolución en función de la procedencia del injerto y de la corticoterapia administrada.

En 24 casos el riñón procedía de un hermano HLA idéntico, en 26 de un emparentado haploidéntico (padre o madre) y en 60 de un cadáver.

Todos los receptores de un riñón de emparentado haploidéntico y todos los receptores de riñón de cadáver, excepto uno, fueron sometidos a un programa transfusional previo al trasplante⁷.

Ninguno de los receptores de un riñón de hermano HLA idéntico se sometió a programa transfusional porque los resultados de este trasplante en nuestra experiencia son muy buenos⁸ y no creemos justificados los riesgos de un programa transfusional.

Tampoco fue sometido ninguno de los receptores de riñón de emparentado haploidéntico a transfusiones de sangre del propio donante.

Como tratamiento profiláctico se han seguido dos pautas (tabla I):

A. 100 mg. de prednisolona i.v. durante la cirugía, seguidos de 0,25 mg/kg. y día de prednisolona oral hasta el diagnóstico de rechazo (31 casos).

B. 100 mg. de prednisolona i.v. durante la cirugía (79 casos).

Se evalúa la eficacia del tratamiento profiláctico según dos parámetros, incidencia o no de crisis de rechazo en el primer mes, y días transcurridos desde la cirugía a la aparición del rechazo, ya que se considera que si el primer rechazo aparece después de transcurridos 30 días del trasplante o aparece significativamente más tarde dentro de los 30 primeros días puede atribuirse a la mayor eficacia de un tratamiento profiláctico sobre otro.

Una vez diagnosticada la primera crisis de rechazo, se inicia una corticoterapia a dosis elevadas según una de las tres pautas indicadas en la tabla II. En 53 trasplantados se ha seguido la

TABLA I
CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL
(Tratamiento profiláctico)

	Pauta A	Pauta B
Trasplantados con riñón hermano idéntico	1	23
Trasplantados con riñón haploideéntico	9	17
Trasplantados con riñón de cadáver ...	21	39

Criterios para valorar la eficacia del tratamiento profiláctico:
— Incidencia de rechazo en el primer mes del trasplante.
— Días transcurridos desde la cirugía al rechazo.

TABLA II
CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL
(Tratamiento de la crisis de rechazo)

Pauta A:

- 5 mg/kg. y día de prednisona por vía oral.
- Reducción a 1 mg/kg. y día en 2-3 semanas.
- Reducción a 0,5 mg/kg. y día en 2-3 semanas.

Pauta B:

- 1 g. de prednisona por vía i.v. 3 días consecutivos.
- 100 mg. de prednisona vía oral el día cuarto.
- Reducción a 1 mg/kg. y día en 2-3 semanas.

Pauta C:

- 200 mg. de prednisona vía oral 3 días consecutivos.
- Reducción de 25 mg. diarios hasta 100 mg/día.
- Reducción hasta 0,5 mg/kg. y día como en pauta B.

pauta A, en 36 la pauta B y sólo en 5 la pauta C (tabla III).

Se valora la eficacia del tratamiento por la necesidad o no de reinstaurar un nuevo tratamiento dentro de los 30 días de haber iniciado el primero y por el porcentaje de supervivencia del injerto a 3 meses y a un año. Ya que se considera que si un rechazo se controla o reaparece después de más de 30 días de iniciado un tratamiento y por tanto cuando se han alcanzado ya dosis bajas de prednisona, no puede hablarse propiamente de fracaso del tratamiento. Y de alguna forma la eficacia del tratamiento se refleja en la supervivencia del injerto a corto y medio plazo (3 meses y un año). La supervivencia del injerto está expresada según análisis estadístico de supervivencia actuarial⁹.

Todos los trasplantados han recibido desde el momento del trasplante dosis de azatioprina alrededor de 2 mg/kg. y día. Tratamiento que se ha modificado cuando aparece leucopenia, hepatopatía severa y/o cuadro infeccioso grave. No se ha administrado ningún otro tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico de rechazo se ha basado en los criterios clínicos y bioquímicos ya conocidos¹⁰, apoyados por la gammagrafía secuencial renal y en los últimos 2 años por la ecografía. Sólo excepcionalmente se ha realizado biopsia renal en la primera crisis de rechazo.

Una vez alcanzada la tolerancia del injerto con dosis de 0,5 mg/kg. y día de prednisona oral se va reduciendo lentamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg. y día. Sin embargo, en 46 pacientes que han sido trasplantados a lo largo de más de 10 años (23 con riñón de cadáver y 26 con riñón de emparentado haploideéntico) se ha reducido estas dosis de mantenimiento a un nivel mínimo (entre 5 y 10 mg/día). Distinguimos los 13 trasplantados en que esta reducción de las dosis de mantenimiento se realizó en un período muy próximo a la cirugía (antes de transcurridos 6 meses; $2,46 \pm 1,2$ meses) de los 33 en que se realizó en un período más lejano ($28,48 \pm 20,6$ meses).

En todos los casos de trasplante con riñón de emparentado se efectuó la tipificación DR, todos los donantes HLA idénticos eran, evidentemente, idénticos DR con sus receptores y los donantes haploideénticos eran todos semiidénticos en relación con el DR, excepto en un caso en el que había plena identidad DR.

Sólo en 30 de los 60 receptores de riñón de cadáver se efectuó la tipificación DR y ello porque entre los años 1978 y 1980 sólo en 6 casos de donante cadáver se efectuó la tipificación DR. Fue a finales del año 1980 cuando se reemprende seriamente la tipificación DR en este tipo de trasplantes.

RESULTADOS

En la tabla IV se señalan los resultados de los dos tratamientos profilácticos seguidos. Dejando aparte los trasplantados con riñón de hermano HLA idéntico (sólo en un caso se ha seguido la pauta A) no se observan diferencias estadísticamente significativas ni entre los trasplantados con riñón de emparentado haploideéntico ni entre los trasplantados con riñón de cadáver en cuanto a la incidencia de rechazo dentro del primer mes ni en cuanto al tiempo entre la cirugía y la aparición del rechazo.

En la tabla V se señalan los resultados de cada una de las tres pautas de tratamiento de rechazo. No se observa ninguna diferencia estadísticamente significativa con las pautas A y B entre ninguno de los tres grupos de trasplantados (con riñón de hermano idéntico, de emparentado haploideéntico o de cadáver), tanto si valoramos la recidiva del rechazo dentro del mes del primer tratamiento como si examinamos la supervivencia del injerto a 3 meses y un año. El número de pacientes tratados con la pauta C era todavía escaso a final de 1981 para poder compararlo con las demás pautas. Sin embargo, en los últimos meses éste ha sido el tratamiento de elección

TABLA III
CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL
Tratamiento de la crisis de rechazo *

	Pauta A	Pauta B	Pauta C
I. Trasplantados con riñón HLA idéntico	7	5	1
II. Trasplantados con riñón haploideéntico	13	11	1
III. Trasplantados con riñón de cadáver	35	20	3
Criterios de valoración de la eficacia del tratamiento:			
A. Por la necesidad de reinstaurar o no nuevo tratamiento en 30 días.			
B. Por la supervivencia del riñón a 3 meses y un año.			

* Once trasplantados con riñón de hermano idéntico, uno con riñón haploideéntico y 2 de cadáver no han presentado rechazo y en consecuencia no han sido tratados.

TABLA IV
CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL
(Tratamiento profiláctico)

	Pauta A	Pauta B
Incidencia de rechazo en el primer mes de trasplante*:		
Trasplantados con riñón hermano idéntico	0/1	8/23 (34,7 %)
Trasplantados con riñón haploidéntico (padre/madre)	7/9 (77 %)	13/17 (76 %)
Trasplantados con riñón de cadáver	19/21 (90,4 %)	37/39 (95 %)
		NS
Día de aparición del rechazo:		
Trasplantados con riñón hermano idéntico	—	16,4 ± 6,6
Trasplantados con riñón haploidéntico	4,2 ± 1,3	5,9 ± 5,7
Trasplantados con riñón de cadáver	5,2 ± 1,4	4,5 ± 3
		NS

* Cinco receptores de un riñón de hermano idéntico, 5 receptores de un riñón de emparentado haploidéntico y 2 receptores de un riñón de cadáver presentan su primera crisis de rechazo después del primer mes del trasplante.

TABLA V
CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL
(Tratamiento de la crisis de rechazo)

	Pauta A	Pauta B	Pauta C
I. Trasplantados con riñón HLA idéntico (11 casos no rechazo):			
No necesario retratamiento en 30 días	5/7 (71 %)	3/5 (60 %)	1/1 (100 %)
Supervivencia del riñón a 3 meses y un año	100 %	100 %	100 %
		NS	
II. Trasplantados con riñón haploidéntico (un caso no rechazo):			
No necesario retratamiento en 30 días	9/13 (69 %)	5/11 (45 %)	1/1 (100 %)
Supervivencia del riñón a 3 meses	92 % ± 7,3	81,8 % ± 11	100 %
Supervivencia del riñón a un año	84 % ± 10	81,8 % ± 11	100 %
		NS	
III. Trasplantados con riñón de cadáver (2 casos no rechazo):			
No necesario retratamiento en 30 días	22/33* (66 %)	13/20 (65 %)	2/3 (66 %)
Supervivencia del riñón a 3 meses	83 % ± 6,3	95 % ± 4,8	100 %
Supervivencia del riñón a un año	74 % ± 7,3	NS 88 % ± 7	—

* Se excluyen 2 pacientes fallecidos por sepsis en el curso de los 30 días del tratamiento.

seguido por nuestros trasplantados y la impresión clínica es de que se consiguen los mismos resultados (*).

En las tablas VI y VII se reflejan los resultados obtenidos con las dosis mínimas (entre 5 y 10 mg/día) de mantenimiento en los trasplantados con riñón de emparentado haploidéntico o cadáver cuando se ha instaurado al menos 6 meses después del trasplante ($28,48 \pm 20,6$ meses). Se compara con la evolución previa a esta reducción de dosis.

Observamos entre los 33 trasplantados la aparición de sólo dos crisis crónicas que se inician a los 7 y 13 meses

(*) Al momento de recepción de las pruebas estamos en condiciones de ofrecer estos resultados. Desde julio de 1981 a agosto de 1982 (seguimiento mínimo de tres meses) hemos trasplantado un riñón de emparentado HLA idéntico, 4 de emparentado haploidéntico y 20 de cadáver cuyos receptores han sido tratados con la pauta C en su crisis de rechazo. Sólo uno de los receptores de riñón haploidéntico y 6 de los receptores de riñón de cadáver han precisado un nuevo tratamiento dentro del mes de iniciado el primero. Ello significa que el 100 % de los que reciben un riñón idéntico, el 75 % de los que reciben un riñón haploidéntico, y el 66,6 % de los que reciben un riñón de cadáver no han presentado una recidiva de rechazo dentro del primer mes de iniciado el tratamiento en este grupo de trasplantados.

En el momento actual estos 25 trasplantados mantienen sus injertos funcionantes (de 16 a 3 meses de evolución).

de la última reducción de corticoides, dos rechazos reversibles que aparecen a los 4 y 6 meses de la reducción (en el último caso coincidiendo con un embarazo) y una crisis irreversible a los 2 meses de la reducción de dosis.

En la tabla VIII están representados los 13 trasplantados a los que se les ha reducido las dosis de mantenimiento entre 5 y 10 mg. de prednisona diarios en un período muy precoz de su trasplante (dentro de los 6 primeros meses, con un promedio de $2,46 \pm 1,2$ meses). Observamos aquí una alta incidencia de crisis de rechazo reversible (8 de los 13, es decir un 61,6 %) que aparece entre el mes y los 7 meses de instauración de las dosis mínimas.

De los 30 trasplantados con riñón de cadáver en que se realizó la tipificación DR en donante y receptor, en 19 casos no había ninguna incompatibilidad, en 10 había una incompatibilidad y en 1 dos incompatibilidades.

Entre los 19 sin incompatibilidad DR, 12 siguieron la pauta A, 5 la pauta B y 2 la pauta C de tratamiento de rechazo. Entre los 11 con una o dos incompatibilidades 2 siguen la pauta A y 9 la pauta B.

TABLA VI

CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL

(Dosis de mantenimiento: receptores de riñón haploidéntico con dosis entre 5-10 mg. instaurada tardíamente)

Paciente	Fecha TR	Evolución previa	Fecha			Evolución posterior	Cr. sérica XII-81
			10 mg.	7,5 mg.	5 mg.		
F. L. M.	V-71	2 rechazos	I-74	—	—	Sin cambio	1,5 mg/dl.
F. L. L.	VI-72	1 rechazos	IX-73	VI-74	II-76	Sin cambio	2,1 mg/dl.
V. L.	VII-72	1 rechazo	I-74	—	—	Crisis crónica desde II-75	3,5 mg/dl.
A. D.	I-73	2 rechazos	I-79	II-81	—	Sin cambio	1,4 mg/dl.
V. S.	I-74	2 rechazos	XI-75	VI-80	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
A. C.	II-74	1 rechazo	VI-80	VIII-80	—	Sin cambio	1 mg/dl.
I. P.	III-74	1 rechazo	XII-74	VII-80	IV-81	Rechazo reversible a los 6 meses (embarazo)	2,8 mg/dl.
R. P.	V-74	3 rechazos	II-76	VI-80	—	Sin cambio	0,9 mg/dl.
J. B.	VI-74	2 rechazos	VII-79	—	—	Sin cambio	2,7 mg/dl.
S. F.	XI-75	1 rechazo	X-80	—	—	Sin cambio	1,5 mg/dl.
L. S.	XI-76	1 rechazo	XII-80	—	—	Rechazo reversible a los 4 meses	1,8 mg/dl.
E. L.	XII-76	1 rechazo	X-80	—	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
J. S.	I-77	2 rechazos	III-81	—	—	Sin cambio	2 mg/dl.
M. T.	III-77	2 rechazos	VIII-80	—	—	Sin cambio	1 mg/dl.
J. R.	IV-78	2 rechazos	IV-80	—	—	Sin cambio	1,6 mg/dl.
M. G.	IV-78	1 rechazo	VIII-80	—	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
B. O.	XI-78	2 rechazos	I-81	—	—	Sin cambio	1,5 mg/dl.
M. D.	III-79	No rechazos	VIII-80	—	—	Sin cambio	1,2 mg/dl.
C. C.	XII-80	2 rechazos	IX-81	—	—	Sin cambio	1,2 mg/dl.

TABLA VII

CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL

(Dosis de mantenimiento: receptores de riñón de cadáver con dosis entre 5-10 mg. instaurada tardíamente)

Paciente	Fecha TR	Evolución previa	Fecha			Evolución posterior	Cr. sérica XII-81
			10 mg.	7,5 mg.	5 mg.		
F. S.	VI-69	2 rechazos	XII-72	VIII-80	—	Sin cambio	1 mg/dl.
J. N.	XI-75	2 rechazos	I-81	—	—	Sin cambio	1,2 mg/dl.
C. U.	VIII-76	No rechazos	III-77	XI-79	—	Sin cambio	0,8 mg/dl.
F. C.	XI-76	2 rechazos	VI-80	—	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
M. G.	II-77	1 rechazo	VII-78	IX-80	—	Sin cambio	0,9 mg/dl.
I. A.	VI-78	2 rechazos	I-81	—	—	Sin cambio	1,4 mg/dl.
A. G.	I-79	1 rechazo	IV-80	V-80	—	Sin cambio	1,1 mg/dl.
M. F.	IV-79	1 rechazo	XII-79	—	—	Rechazo irreversible a los 2 meses	—
E. N.	VI-79	1 rechazo	XII-79	IV-80	—	Sin cambio	1,4 g/dl.
D. G.	VII-79	2 rechazos	II-80	—	—	Sin cambio	1,6 mg/dl.
J. S.	VII-79	3 rechazos	IV-80	VII-80	—	Crisis crónica desde II-81	4,5 mg/dl.
A. A.	IX-79	2 rechazos	V-80	—	—	Sin cambio	3,6 mg/dl.
G. S.	X-79	1 rechazo	IV-80	II-82	—	Sin cambio	1,1 mg/dl.
R. G.	VII-80	1 rechazo	VI-81	—	—	Sin cambio	1,2 mg/dl.

DISCUSION

Los corticosteroides tienen una evidente capacidad de control de la crisis de rechazo agudo intersticial. Esta acción puede tanto atribuirse a su potente actividad antiinflamatoria como a su acción inmunosupresora, si bien esta última cualidad no está demostrada al menos en el trasplante humano. Es lógico suponer que si la acción de los corticoides en la clínica del trasplante renal se basa fundamentalmente en su poder antiinflamatorio, no cabrá esperar una acción profiláctica de la crisis de rechazo, así como tampoco una eficacia en el control del rechazo con escaso o nulo componente inflamatorio. Lo que significaría un empleo mucho más selectivo y moderado de

una droga empleada con indudable exceso en la pasada década y responsable de gran parte de la morbilidad y mortalidad del trasplante renal.

MORRIS y cols.⁵ no observan ninguna diferencia en cuanto a la incidencia de crisis de rechazo ni en cuanto a los días transcurridos desde la cirugía hasta la aparición del rechazo, según se empleen esteroides con finalidad profiláctica a altas o bajas dosis desde el mismo día del trasplante.

PAPADAKIS¹¹ sólo observa un discreto adelanto en la aparición de la crisis de rechazo en los que reciben bajas dosis profilácticas (no observa diferencias en el número de episodios de rechazo en los tres primeros meses, pero sí mayor incidencia dentro del primer mes).

TABLA VIII

CORTICOTERAPIA EN EL TRASPLANTE RENAL

(Dosis de mantenimiento: trasplantados con dosis de mantenimiento entre 5 y 10 mg/día instaurada precozmente)

I. RECEPTORES DE RIÑÓN HAPLOIDENTICO

Paciente	Fecha TR	Evolución previa	Fecha			Evolución posterior	Cr. sérica XII-81
			10 mg.	7,5 mg.	5 mg.		
R. P.	V-74	2 rechazos	VII-74	—	—	Rechazo reversible a los 7 meses	0,9 mg/dl.
C. F.	V-79	1 rechazo	X-79	XI-79	—	Sin cambio	0,9 mg/dl.
R. L.	VI-80	1 rechazo	VII-80	—	—	Rechazo reversible a los 2 meses	1,7 mg/dl.
C. C.	XII-80	1 rechazo	I-81	II-81	—	Rechazo reversible a los 4 meses	1,2 mg/dl.

II. RECEPTORES DE RIÑÓN DE CADAVER

Paciente	Fecha TR	Evolución previa	Fecha			Evolución posterior	Cr. sérica XII-81
			10 mg.	7,5 mg.	5 mg.		
R. I.	IX-79	No rechazos	XII-79	II-80	—	Sin cambio	1 mg/dl.
F. G.	III-80	1 rechazo	VI-80	VIII-80	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
M. F.	IV-80	1 rechazo	VI-80	—	—	Rechazo reversible a los 5 meses	1,7 mg/dl.
C. N.	IV-80	1 rechazo	VI-80	—	—	Rechazo reversible a 1 mes	1,3 mg/dl.
A. T.	VI-80	1 rechazo	VIII-80	—	—	Rechazo reversible a los 4 meses	—
T. M.	VII-80	2 rechazos	XI-80	—	—	Sin cambio	1,3 mg/dl.
D. G.	VIII-80	1 rechazo	X-80	—	—	Rechazo reversible a los 6 meses	1,8 mg/dl.
J. Ll.	II-81	No rechazo	III-81	—	—	Rechazo reversible a los 2 meses	1,4 mg/dl.
I. R.	II-81	1 rechazo	VI-81	—	—	Sin cambio	1,2 mg/dl.

A resultados similares llega KREIS¹² en un trabajo anterior, en el que pone en duda la necesidad de los esteroides en el trasplante renal, e incluso la naturaleza inmunológica de gran parte de las alteraciones funcionales observadas después de la cirugía y que suelen calificarse de rechazo agudo.

En nuestra casuística, como en la de KREIS, se comparan dos grupos de trasplantados, unos con tratamiento profiláctico de esteroides y otros sin él (sólo 100 mg. de prednisolona i.v. en el momento de la cirugía).

No observamos ninguna diferencia ni en la incidencia de rechazo dentro del primer mes ni en el número de días transcurridos hasta su aparición. Es cierto que nuestras dosis profilácticas en el grupo tratado han sido muy bajas (0,25 mg/kg.) comparadas con las de KREIS (5 mg/kg. con un descenso lento), pero incluso cuando empleábamos dosis más altas (5 mg/kg.) en fechas anteriores a las que son objeto de este estudio no observamos ninguna diferencia valorable. Por ello actualmente no tratamos a ningún trasplantado con esteroides hasta que llegamos al diagnóstico de rechazo.

El tratamiento más clásico de la crisis de rechazo consiste en la administración oral de esteroides a dosis elevadas con lenta reducción de los mismos. BELL¹³ en 1971 introduce el tratamiento en forma de bolus i.v. con rápida reducción. Esta última pauta terapéutica se ha ido extendiendo en base a su igual eficacia y por considerarse con menos efectos secundarios¹⁴.

Más recientemente se tiende a una mayor moderación en la administración de esteroides para el tratamiento de la crisis de rechazo tanto por vía oral como endovenosa,

demostrándose la misma eficacia y menor toxicidad, así los trabajos de KAUFFMAN¹⁵, VICENTI⁴ y especialmente McGEOWN².

Nuestra experiencia en estas dosis más moderadas es muy reciente. En un principio se reservó esta pauta como último intento antes de abandonar toda terapéutica en casos de mala tolerancia (tercer o cuarto tratamiento) y sólo hasta fechas muy recientes no se ha aplicado este tratamiento desde el primer episodio de rechazo. En la actualidad la mayoría de nuestros trasplantados lo reciben y precisamos un mayor lapso de tiempo para poder evaluar sus resultados (**). Si nos parece evidente que las pautas A y B del tratamiento de rechazo son igualmente eficaces: no observamos diferencias estadísticamente significativas ni en la incidencia de recidiva dentro del primer mes de iniciado el tratamiento ni en la supervivencia del injerto a 3 meses y un año.

No puede atribuirse la igual eficacia de los distintos tratamientos empleados a diferencia existente entre el número de receptores transfundidos o no transfundidos, porque ya se ha indicado más arriba que todos los receptores de riñón haploidentico y todos menos uno de los receptores de cadáver han estado sometidos a un programa transfusional. Tampoco puede atribuirse a diferencia en la compatibilidad DR, en primer lugar porque, de acuerdo con otros autores, nosotros tampoco hemos observado influencia de la compatibilidad DR en el trasplante de enfermos sometidos a un programa

(**) Evidentemente, los resultados al momento de recepción de las pruebas permiten una primera valoración en el sentido de que al menos la pauta C es tan eficaz como las pautas A y B.

transfusional¹⁶, y porque la mejor compatibilidad DR incide con mayor frecuencia en el grupo A donde se administran las dosis de esteroides más altas por vía oral.

¿Es posible suspender la corticoterapia cuando se ha llegado a una buena tolerancia del injerto?, en todo caso, ¿Cuál es la dosis mínima que debe administrarse sin riesgo de mayor incidencia de rechazo? Es evidente que no hay respuesta categórica a estas cuestiones y lo habitual es reducir lentamente las dosis de prednisona hasta niveles de alrededor de 0,25 mg/kg. y día.

NAIK¹⁷ redujo lentamente los corticoides en 10 trasplantados después de más de 2 años de cirugía y con al menos 12 meses de buena tolerancia del injerto. Estos trasplantados no estaban bajo tratamiento con azatioprina. No observa incidencia de rechazo con dosis de 7 mg. al día.

STEINMAN¹⁸ más recientemente ha publicado su experiencia en 15 trasplantados en los que va reduciendo lentamente la prednisona hasta llegar a su supresión. En 13 de los 15 casos no observa ninguna alteración en el funcionalismo del injerto después de un período promedio de 7 meses sin corticoides. En 2 casos observa una discreta disfunción renal que se resuelve reinstaurando la prednisona.

No se puede olvidar, sin embargo, algunas publicaciones en contra de estas experiencias, especialmente el trabajo de ZOLLER y cols.¹⁹ que obligan a ser muy prudentes en la supresión de toda terapéutica.

Nosotros hemos administrado una corticoterapia de mantenimiento a dosis mínimas en 46 trasplantados (excluidos los que recibieron el riñón de un hermano idéntico) a lo largo de toda nuestra experiencia en trasplante renal. Hemos diferenciado dos circunstancias: cuando se administra este mínimo tratamiento después de un largo período de buena tolerancia del injerto y cuando lo administramos en un período muy próximo al trasplante.

Se hace muy difícil encontrar un grupo equivalente tratado con dosis altas y que pueda fundamentar una valoración comparativa: en el grupo que han recibido las dosis mínimas mucho tiempo después del trasplante, mayoritariamente se trata de casos con muy buena tolerancia del injerto y por otra parte es un grupo muy disperso en el tiempo (más de 10 años); y en el grupo en que el tratamiento con dosis mínimas se inicia muy precozmente se incluyen muy pocos casos. Por todo ello hemos preferido realizar una valoración comparativa dentro de los mismos trasplantados con relación al período anterior a la reducción de dosis.

Nos parece puede afirmarse que la administración de estas dosis de mantenimiento mínimas no significan un aumento de riesgo de rechazo de injerto si se indican después de un largo período de buena tolerancia. Al menos esto podemos afirmar referente a las dosis de 7,5 y 10 mg. (sólo en dos casos hemos dado una dosis de 5 mg/día). Mientras que no podemos excluir que esta reducción esté exenta de riesgo si se realiza en un período próximo al trasplante.

No incluimos aquí los receptores de riñón de hermano HLA idéntico que en su gran mayoría han sido tratados con estas dosis mínimas de mantenimiento.

No se incluye tampoco ningún caso que no haya seguido este tratamiento un período mínimo de 6 meses, a no ser que la causa de la interrupción del tratamiento a dosis muy bajas haya sido la aparición de un rechazo.

En conclusión y de acuerdo con nuestra experiencia, el tratamiento corticoideo profiláctico es ineficaz y por ello no debe indicarse. Ante la crisis de rechazo agudo deben administrarse corticoides a dosis elevadas pero es preferible la vía endovenosa durante 3 días o a la vía oral a dosis relativamente pequeñas (3 mg/kg.) y también durante pocos días para reducir en 2-3 semanas a un mg/kg. y día y en otras dos o tres semanas a medio mg/kg. y día. Una vez alcanzado este nivel la reducción debe ser muy lenta y el límite de la dosis de mantenimiento debe fijarse en 7,5-10 mg/día.

BIBLIOGRAFIA

1. GOODWIN, W. E.; KAUFMAN, J. J.; MIMS, M. M.; TURNER, R. D.; GLASSOCK, R.; GOLDMAN, R., y MAXWELL, M. M.: «Human renal transplantation, I clinical experiences with six cases of renal homotransplantation». *J. Urol.*, 89: 13-24, 1963.
2. HUME, D. M.; MAGES, J. H.; KAUFFMAN, H. M.; RITTENBURY, M. S., y PROUT, G. R.: «Renal homotransplantation in man in modified recipients». *Ann. Surg.*, 158: 608-644, 1963.
3. McGEOWN, M.; DOUGLAS, J. F.; BROWN, W. A.; DONALDSON, R. A.; KENNEDY, J. A.; LOUGHRIDGE, W. C.; 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. VICENTI, F.; AMEND, W.; FEDUSKA, N. J.; DUCA, M. R., y SALVATIERRA, O.: «Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes». *Am. J. Med.*, 69: 107-112, 1980.
5. MORRIS, P. J.; CHAN, L.; FRENCH, M. E., y TING, A.: «Low dose oral prednisolone in renal transplantation». *Lancet*, 1: 525-527, 1982.
6. CERILLI, J.: «Presidential Adress: Role of kidney transplantation and its implementation». *Transplantation*, 32: 459-462, 1981.
7. ANDREU, J.; CARALPS, A.; BRULLES, A.; ERCILLA, G.; VIVES, J.; MASRAMON, J.; LLOVERAS, J.; RICART, M. J., y SOLA, R.: «Efecto de las transfusiones sanguíneas sobre la evolución del trasplante renal». *Rev. Clín. Esp.*, 156: 111-114, 1980.
8. OPPENHEIMER, F.; ANDREU, J.; CARALPS, A.; BRULLES, A.; SOLA, R.; RICART, M. J.; VILLARDELL, J., y GIL VERNET, J. M.: «Trasplante renal de donante vivo emparentado. Estudio comparativo de los receptores de un riñón HLA idéntico y haploidéntico». *Rev. Clín. Esp.*, 160: 251, 1981.
9. MERREL, M., y SHULMAN, L. E.: «Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by sistemic lupus erythematosus». *J. Chron. Dis.*, 1: 12, 1955.
10. CARALPS, A.; BRULLES, A.; VIDAL, M. T.; ANDREU, J.; GILVERNET, J. M.; MASRAMON, J., y LLOVERAS, J.: «El rechazo de riñón y su tratamiento». *Gaceta Médica de Bilbao*, 24: 937-956, 1974.
11. PAPADAKIS, J. T.; BEWICK, M.; CAMERON, J. S.; RUGE, C.; OGG, C. S.; BROWN, C. B.; DONAGHEY, R.; TAUBE, D., y WILLIAMS, D. G.: «Low-dose steroids in renal transplantation». *Lancet*, 1: 916-917, 1982.
12. KREIS, H.; MOEL, L. H.; CHAILLEY, J.; LACOMBE, M.; DESCAMPS, J. M., y CROSNIER, J.: «Kidney-graft rejection, has the need for steroids to be reevaluated?». *Lancet*, 11: 1169-1172, 1978.
13. BELL, P. R.; CALMAN, K. C.; WOOD, R. F. M.; BRIGGS, J. D.; PATON, A. M.; MACPHERSON, S. G., y KYLE, K.: «Reversal of acute clinical renal experimental organ rejection using large doses of intravenous prednisolone». *Lancet*, 1: 876-880, 1971.
14. GRAY, D.; DAAR, A.; SHEPHERD, H.; OLIVER, D. O., y MORRIS, P. J.: «Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection». *Lancet*, 1: 117-120, 1978.
15. KAUFFMAN, H. M.; STROMSTAD, S. A.; DAMPSON, D., y STAWICKI, A. T.: «Randomized steroid therapy of human kidney transplant rejection». *Transplant. Proc.*, 11: 36-38, 1979.
16. ANDREU, J.; ESTELLER, E.; CARALPS, A.; BRULLES, A.; RICART, M. J.; OPPENHEIMER, F.; VILLARDELL, J.; SANZ, A., y AN-

- DREU NAVARRO, J.: «Influencia de la compatibilidad DR en el trasplante renal de receptores sometidos a un programa transfusional». *Nefrología*, en prensa.
17. NAIK, R. B.; ABDEEN, H.; ENGLISH, J.; CHAKRABORTY, J.; SLAPAK, M., y LEE, H.: «Prednisolone withdrawal after 2 year in renal transplant patients receiving only this form of immunosuppression». *Transplant. Proc.*, XI: 39-44, 1979.
 18. STEINMAN, T. I.; ZIMMERMAN, C. E.; MONACO, A. P.; BOWN, R. S.; YAGER, H. M.; CLIVE, D. M., y RANSIL, B. J.: «Steroids can be stopped in kidney transplant recipients». *Transplant. Proc.*, XIII: 323-327, 1981.
 19. ZOLLER, K. M.; CHO, S. I.; COHEN, J. J., y HARRINGTON, J. T.: «Cessation of immunosuppressive therapy after successful transplantation: A national survey». *Kidney int.*, 18: 110-114, 1980.