

EMPLEO DE LA PROGESTERONA EN EL MANEJO DE LA REACCION DE RECHAZO

FEDERICO ORTIZ-QUEZADA,¹ GILBERTO HERNÁNDEZ-ALVAREZ¹ y
J. EMILIO EXAIRE-MURAD¹

LA PROPIEDAD inmunosupresora del acetato de medroxiprogesterona en el conejo y en el perro ha sido objeto de comunicaciones recientes.¹⁻² Esta droga disminuyó la gravedad de la reacción de rechazo, permitiendo la sobrevivencia del aloinjerto renal en el perro y de la piel en el conejo. Posteriormente se llegó a pensar que la medroxiprogesterona combinada con azatioprina podría ser un agente inmunosupresor más potente que la prednisona o la metilprednisolona, con la ventaja adicional de ocasionar leucopenia y linfopenia con menos frecuencia que estas últimas.²

Debido a que la terapia con prednisona en pacientes que han sido sujetos a trasplante renal, origina efectos colaterales indeseables, se decidió substituir esta droga por medroxiprogesterona y observar los efectos de esta medicación. Esta comunicación tiene por objeto presentar los resultados preliminares observados en un caso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 19 años de edad y peso de 36 kg, con diagnóstico de glomerulonefritis crónica lobular confirmado histopatológicamente. El 11-VI-68 se practicó trasplante de riñón proveniente de cadáver con tipo sanguíneo O, siendo el grupo sanguíneo del receptor A.

El tiempo total de isquemia fue de 2 horas 50 minutos.

La terapia inmunosupresora postoperatoria consistió en azatioprina a la dosis de 6 mg por kilogramo de peso como dosis inicial. El séptimo día postoperatorio se inició prednisona a la dosis de 5 mg diarios. La paciente presentó oliguria extrema hasta el decimotercer día. A partir de entonces se instaló diuresis satisfactoria.

Un mes y dos días después de efectuado el injerto renal, se le practicó nefrectomía bilateral transabdominal. Una arteriografía mostró una zona de estenosis en la arteria renal principal, distal al sitio de la anastomosis. La paciente fue dada de alta el 26-VIII-68, un mes quince días después de haberse efectuado el trasplante renal. Con una dosis diaria de 75 mg de azatioprina y 35 mg de prednisona, presentaba hipertensión arterial con presiones arteriales que variaban de 150/110 a 190/150. El 15-X-68 se practicó una segunda angiografía renal, en la que se observó a la arteria renal principal con tres estenosis, por lo que se pensó en la posibilidad de arteritis.

¹ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La paciente fue manejada durante toda su evolución con la medicación inmunosupresora arriba mencionada y además con drogas hipotensoras del tipo de la guanetidina y clortiazida, y dieta hiposódica.

La enferma se embarazó a mediados del mes de diciembre y durante tres meses cursó con un período de normotensión. Al final de este período volvió a presentar hipertensión arterial, por lo que se pensó en la posibilidad de preeclampsia. El 5-VI-69 se practicaron pruebas de hemodinámica renal, con los siguientes resultados:

Filtración glomerular: 44 ml/min.; flujo plasmático renal: 323 ml/min.; flujo sanguíneo renal total: 461 ml/min.; fracción de filtración: 13%; fracción de excreción de sodio: 1.40; fracción de excreción osmolar: 3.83%; fracción de excreción de agua: 5.79%; depuración osmótica: 1.69 ml/min.; depuración de agua libre: 0.86 ml/min.; excreción de potasio: 13 mEq/L.; excreción de sodio: 33 mEq/L.

Los resultados fueron interpretados en la siguiente forma: función tubular normal, aumento relativo del flujo plasmático renal por anemia y presencia de embarazo, discreta disminución del flujo sanguíneo renal total y de la filtración glomerular, posiblemente relacionados al efecto de clortiazida y guanetidina.

El 2-VIII-69, aproximadamente a los 6½ meses de su embarazo, se presentó trabajo de parto, obteniéndose un producto del sexo masculino muerto desde más de cuatro días, con lisis de huesos de cráneo y de la parrilla costal, sin deformaciones macroscópicas. La paciente continuó su manejo en la consulta externa, bajo tratamiento con 100 mg. de azatioprina, 20 mg. de prednisona y 20 mg. de guanetidina al día. La prednisona ocasionó efectos colaterales indeseables, tales como facies "cushingoide", edema importante, estrías y debilidad muscular, que ocasionó que la paciente sufriera caídas en repetidas ocasiones. Volvió a presentar hipertensión arterial de 150/110 en clonostatismo y ortostatismo y el 10-XII-69, presentó creatinina plasmática de 2.1 mg. %.

Ante la posibilidad de estar frente a una reacción de rechazo que estaba evolucionando a pesar de la terapia con azatioprina y prednisona, y que además ocasionaba severos efectos colaterales, se decidió intercalarla para substituir prednisona por progesterona. Se redujo la prednisona de 20 a 0 mg en el término de cinco semanas, administrando caproato de oxiprogesterona a dosis de 250 mg tres veces por semana. Diariamente se determinaron: depuración de creatinina, leucocitos en sangre, deshidrogenasa láctica (D.H.L.), dehidrogenasa beta hidroxibutírica (D.H.B.B.), excreción de sodio y volumen urinario (Fig. 1). Se observó que la depuración de creatinina mejoró en forma importante, ascendiendo de 35 ml/min. al iniciar el tratamiento, a 55 ml/min. un mes después; esta última cifra se ha sostenido. Los leucocitos en sangre no sufrieron modificación. Los niveles de dehidrogenasa láctica, que al inicio del tratamiento se encontraban en 1,000 U, descendieron a partir del quinto día a 400 U, cifra que presentó al momento de este informe. Las cifras de dehidrogenasa beta hidroxibutírica descendieron de 400 a 300 U, cifra que presenta al momento de este excreción de sodio no presentaron modificación significativa.

Desde el punto de vista clínico la paciente ha mostrado una desaparición del síndrome hipertensivo, y de los efectos colaterales iatrogénicos indeseables de la prednisona, tales como facies "cushingoide" y la debilidad muscular. Hubo además una importante sensación de mejoría subjetiva.

DISCUSIÓN

Hulka y cols.¹ informaron en 1965 que el "tratamiento con progesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de cortisona suprimía en forma significativa la producción de anticuerpos circulantes". Posteriormente Turcotte² comunicó haber observado una prolongación significativa en el aloinjerto re-

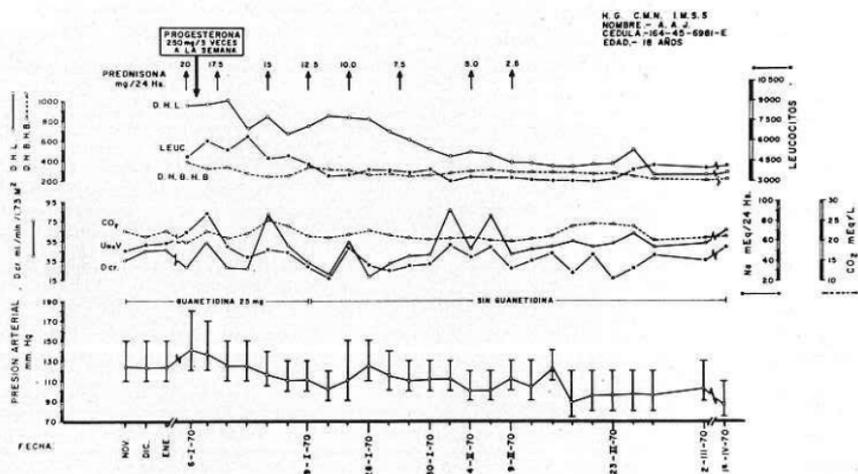


FIG. 1. Evolución clínica del caso descrito. Obsérvese en barras el descenso de la presión arterial, la disminución en los niveles séricos de dehidrogenasa láctica (D.H.L.) y la mejoría en la depuración de creatinina (D. Cr.).

nal en el perro con dosis de 10 mg/kg de medroxiprogesterona combinada con azatioprina, con una sobrevida media de 94.9 días, comparada con 33.3 días de sobrevida media en el grupo tratado con azatioprina únicamente.

En 1969, MacDonald y cols.² describieron un tiempo doble de sobrevida en el aloinjerto renal en el perro tratado con azatioprina a razón de 6 mg/kg de peso y medroxiprogesterona, 35 mg/kg diarios, que cuando el tratamiento se realizaba con azatioprina, azaserina, metilprednisolona y actinomicina C, o bien con azatioprina y prednisona.

En la paciente objeto de este informe, parece ser claro que ocurrió una reacción de rechazo de trasplante. El hallazgo de la estenosis múltiple en la arteria renal primaria, pudiera considerarse como manifestación adicional del rechazo.

Las dosis de progesterona que se han administrado a esta paciente y que han permitido una mejoría en la función renal y en las condiciones clínicas, son bajas en comparación con lo descrito en animales y con la experiencia que se ha tenido en otros pacientes, y que será comunicada posteriormente.

Una medicación que sustituya a la prednisona ha sido aguardada con gran interés, debido a la alta morbilidad que presentan los glucocorticoides en el manejo de la reacción de rechazo. Por otro lado, la posibilidad de que la progesterona tenga un efecto antihipertensivo⁴ la hace atractiva para el manejo postoperatorio de pacientes con trasplante renal. Es importante hacer énfasis en que la paciente descrita, en un momento de su embarazo presentó nor-

motensión, la cual originalmente no pudo ser explicada, pero que pudo tener relación con la concentración de progestágenos durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Hulka, J. F.; Mohr, K. y Lieberman, W.: *Effect of synthetic gestational agents on allograft rejection and circulating antibody production*. Endocrinology. 77: 897, 1965.
2. MacDonald, A. S.; Alexander, J. L.; Busch, G. J. y Murray, J. E.: *Medroxyprogesterone, antilymphocyte globulin, prednisona and azathioprine in the treatment of dog renal allografts*. Sur. For. 20: 306, 1969.
3. Turcotte, J. G.; Haines, R. F.; Brody, G. L.; Meyer, T. J. y Schwartz, S. A.: *Immunosuppression with medroxyprogesterone acetate*. Transplantation. 6: 248, 1968.
4. De Soldati, L.; Forteza, I. E.; Pellegratta, C. R. y Cammarota, H.: *The antihypertensive action of progesterone*. Cardiología. 48: 489, 1966.