

# Eficacia y complicaciones del OKT3 en el rechazo renal corticorresistente del niño

I. Zamora, J. Simón, F. Martínez y S. Mendizábal

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia

## RESUMEN

La eficacia del OKT3 en el tratamiento del rechazo agudo, ampliamente demostrada en series de adultos, ha sido escasamente referida en niños con trasplante renal. Aportamos nuestra experiencia en la utilización del OKT3 como terapéutica de rescate en el rechazo agudo corticorresistente en 14 niños de seis a dieciséis años portadores de un injerto renal de cadáver. La inmunosupresión de base común fue prednisona y ciclosporina, calificándose el rechazo como corticorresistente ante la falta de respuesta al tratamiento con metilprednisolona i.v.

En nueve de los 14 casos, el OKT3 fue capaz de frenar o revertir el rechazo con una importante mejoría de la función renal. En seis de ellos, el nivel de creatinina sérica se mantiene estable a los tres-veinticuatro meses de seguimiento posterior al rechazo. Las reacciones adversas imputables al OKT3 fueron frecuentes en los dos primeros días de tratamiento, sin que su intensidad obligara en ningún caso a la supresión de la droga. Por el contrario, son de destacar las complicaciones infecciosas secundarias a la inmunosupresión, que en dos casos fueron mortales.

Consideramos al OKT3 como tratamiento válido del rechazo agudo corticorresistente en el trasplante renal del niño. Su alta eficacia inmediata, algo menor a medio-largo plazo, permite rescatar un apreciable porcentaje de injertos con rechazo refractario a la terapéutica convencional con metilprednisolona. Las complicaciones infecciosas, en el contexto del tratamiento inmunosupresor global, pueden, sin embargo, ser graves y obligan a un control clínico estricto.

Palabras clave: **OKT3. Rechazo agudo corticorresistente. Trasplante renal.**

## OKT3 IN CHILDREN WITH ACUTE STEROID-RESISTANT RENAL ALLOGRAFT REJECTION

### SUMMARY

The effectiveness of OKT3 in the treatment of acute renal allograft rejection, proved extensively in adults, has been scarcely reported in the pediatric series. Herein, we report our experience with OKT3 as a rescue therapy for acute steroid-resistant rejection in fourteen children, aged 6 to 16 years, with a cadaveric donor kidney graft. The common basic immunosuppression was prednisone and cyclosporin; children who failed to respond

Recibido: 23-I-1991.  
En versión definitiva: 10-VI-1991.  
Aceptado: 10-VI-1991.

Correspondencia: Dra. I. Zamora.  
Sección de Nefrología.  
Hospital Infantil La Fe.  
Av. Campanar, 21.  
46009 Valencia.

to four boluses of methylprednisolone were defined as steroid-resistant. OKT3 was able to restrain or to reverse the rejection crisis with a remarkable improvement of renal function in nine of the fourteen patients. In six cases the serum creatinine level remained stable after a follow-up of 3-24 months following a rejection episode. The OKT3-related side effects were frequent during the first two days of treatment, although withdrawal of the drug was not necessary in any case. However, the infectious complications were serious in two, being fatal in two patients. We consider OKT3 to be a valid treatment of the acute steroid-resistant rejection in pediatric kidney transplantation. Its high immediate effectiveness, although lower in the long run, permits the rescue of an appreciable percentage of grafts that had previously failed to respond to conventional therapy with methylprednisolone. However, the infectious complications, within the context of a global immunosuppressive treatment, can be serious and strict clinical control is required.

Key words: **OKT3. Acute renal rejection. Pediatric kidney transplantation.**

Desde la primera utilización terapéutica de anticuerpos monoclonales contra poblaciones específicas de linfocitos T<sup>1</sup>, sucesivos ensayos aislados y estudios cooperativos han valorado la eficacia del OKT3 en el trasplante de órganos. En el trasplante renal se ha utilizado de forma profiláctica o más frecuentemente en el tratamiento del rechazo agudo, bien como droga de elección o como terapéutica de rescate, ante la resistencia a altas dosis de metilprednisolona<sup>2-5</sup>. Las referencias a la utilización de anticuerpos monoclonales en niños son limitadas, reflejando posiblemente el temor a las reacciones adversas descritas en relación con las primeras dosis<sup>6,7</sup>. No obstante, los resultados de las escasas series pediátricas muestran la eficacia del OKT3, sin que las complicaciones observadas desaconsejen su uso.

Aportamos los resultados obtenidos con la utilización de anticuerpos monoclonales (OKT3) como tratamiento de rechazo agudo corticorresistente en niños receptores de un trasplante renal. Valoramos tanto su eficacia en el control del rechazo como los efectos adversos del fáma-

co y las complicaciones infecciosas secundarias a la inmunosupresión.

### Material y métodos

Entre diciembre de 1988 y octubre de 1990 se trataron con OKT3 14 niños de seis-dieciséis años receptores de un trasplante renal y que desarrollaron un episodio de rechazo agudo resistente a la metilprednisolona. El injerto renal, procedente en todos de donante cadáver, correspondía en 11 casos a un primer trasplante, en dos a un segundo y en uno a un tercero. El protocolo común de inmunosupresión basal fue ciclosporina y prednisona, según pauta descrita previamente<sup>8</sup>. La enfermedad renal primaria y edad al trasplante se reflejan en la tabla I.

El diagnóstico de rechazo se basó en los datos clínicos y bioquímicos habituales. La calificación de rechazo corticorresistente se hizo ante el no descenso de la creatinina tras la administración de 2-4 dosis de metilpredniso-

**Tabla I.** Niños tratados con OKT3 en rechazo corticorresistente

Caso	Enfermedad primaria	Edad (años)	Trasplante n.º	Rechazo n.º
1	Necrosis cortical .....	15	1	2
2	Sind. Alport .....	9	1	1
3	GN extracapilar .....	14	1	2
4*	N. intersticial .....	9	2	2
5	N. intersticial .....	15	1	1
6**	GN membranosa .....	14	3	2
7	N. intersticial .....	11	1	2
8	Hipercalcemia .....	16	1	1
9	GN. seg. focal .....	6	1	1
10	N. intersticial .....	12	1	1
11	GN seg. focal .....	10	1	1
12	N. intersticial .....	16	1	2
13*	Cistinosis .....	10	2	1
14	Neuroblastoma .....	11	1	1

\* Ac. citotóxicos, 50 %; \*\* Ac. citotóxicos, 80 %.

lona i.v. (1 g/1,73 m<sup>2</sup>); un niño recibió adicionalmente siete dosis de globulina antitimocítica (caso 4). En 11 de los 14 niños se practicó biopsia del injerto tras la comprobación de corticorresistencia. El patrón histológico fue de rechazo intersticial en ocho y de vascular en tres casos. La terapéutica con OKT3 se estableció entre cuatro y dieciséis días del diagnóstico de rechazo, en el momento en que se confirmó la corticorresistencia (tabla II).

Para evaluar el grado de recuperación funcional en el rechazo corticorresistente, utilizando el OKT3 como terapéutica de rescate, comparamos la evolución de la creatinina sérica en un grupo control de 12 niños trasplantados con injerto de donante cadáver y que presentaron un rechazo agudo calificado como corticosensible.

#### Protocolo de tratamiento con OKT3

Previo a la administración de OKT3 se valoró rigurosamente el estado de hidratación, administrando diuréticos de asa o verificando, si fue preciso, hemodiálisis, ante un incremento de peso superior al 3 % del basal.

El tratamiento con OKT3 se inició siempre con el paciente hospitalizado, administrando una dosis i.v. diaria de 5 mg en los niños de peso superior a 30 kg y de 2,5 mg en los de peso inferior. Se protocolizó para un máximo de catorce días, variables según la respuesta y la tolerancia al fármaco. En los dos primeros días de tratamiento se administró metilprednisolona i.v. (8 mg/kg) dos horas antes e hidrocortisona i.v. (1-3 mg/kg) a los treinta minutos de administrar el OKT3. Se monitorizó el pulso, temperatura, frecuencia respiratoria y tensión arterial durante las dos-tres primeras horas de cada dosis de OKT3.

Durante el ciclo de tratamiento se mantuvo la inmunosupresión basal, rebajando la prednisona a 0,5 mg/kg/día y manteniendo la ciclosporina a dosis suficientes para conseguir niveles sanguíneos residuales de 100-150

mg/ml. Previo a la supresión del OKT3 se reintrodujo la dosis previa de ciclosporina.

La eficacia terapéutica del OKT3 se valoró por la determinación diaria de la creatinina sérica y del filtrado glomerular. Las posibles reacciones adversas de la droga y las complicaciones de la inmunosupresión se vigilaron por la evaluación clínica diaria y los controles analíticos preestablecidos, que incluyen: recuento leucocitario y de plaquetas y niveles sanguíneos residuales de ciclosporina diarios. Previo al tratamiento, al finalizar el mismo y uno-dos meses post-OKT3, se efectuó control de anticuerpos antiviral (ELISA) para citomegalovirus, varicela y herpes.

#### Resultados

Siete pacientes recibieron 14 dosis de OKT3 y los restantes entre 7-11 dosis, sin que en ningún caso debiera suspenderse el tratamiento por reacciones adversas del fármaco. La creatinina sérica al inicio del OKT3 osciló entre 2,2-7,2 mg/dl, con niveles superiores en dos niños que hicieron precisa su inclusión en hemodiálisis (tabla II). Durante el curso del tratamiento con OKT3, nueve niños respondieron con un descenso progresivo y mantenido de la creatinina sérica (casos 1-9), sin que en ninguno llegaran a alcanzarse, no obstante, los niveles previos al diagnóstico del rechazo. La meseta y declive de la creatinina se produjo entre el tercero y quinto día de tratamiento en los *respondedores* (fig. 1).

No existió ningún dato en común que caracterizara a los cinco niños *no respondedores* (casos 10-14), ni se observó correlación entre respuesta y patrón histológico de rechazo vascular o intersticial. Ninguno de los dos casos que precisaron hemodiálisis por la intensidad del rechazo recuperaron función suficiente tras 14 dosis de OKT3. En la evaluación retrospectiva, cuatro niños hicieron una seroconversión a citomegalovirus, coincidente con el epi-

**Tabla II.** Características del rechazo agudo corticorresistente y respuesta al tratamiento con OKT3

Caso	Características rechazo		Días entre Dx rechazo y tratamiento OKT3	N.º dosis OKT3	Tratamiento OKT3			Evolución posterior 3-12 meses
	Mes postrasplante	Histología			Cr (mg/dl)			
					Inicio	Fin	3 meses	
1	13	Intersticial	13	11	3,5	1,8	1,1	Función estable
2	11	Intersticial	15	14	4,8	2,5	3,5	Rechazo crónico
3	6	Intersticial	8	14	2,5	1,9	2	Función estable
4	6	Intersticial	8	14	2,9	1,9	2,2	Función estable
5	5	—	7	14	7,2	2,3	2,2	Función estable
6	3	Intersticial	16	14	3,2	1,8	6,4	Rechazo crónico y recidiva
7	2	Vascular	4	10	3,9	2,4	3	Función estable
8	1	—	12	9	2,2	1,3	—	Exitus
9	1	Vascular	8	10	4,4	0,9	0,9	Función estable
10	23	Intersticial	8	9	3,7	3,7	5,3	Rechazo crónico
11	20	Intersticial	10	7	3,5	3,3	4,5	Rechazo crónico y recidiva
12	8	—	8	14	HD	HD	HD	HD
13	1	Intersticial	6	8	2,1	2	4,5	Rechazo crónico
14	1	Vascular	7	14	HD	HD	—	Exitus

HD = hemodiálisis.

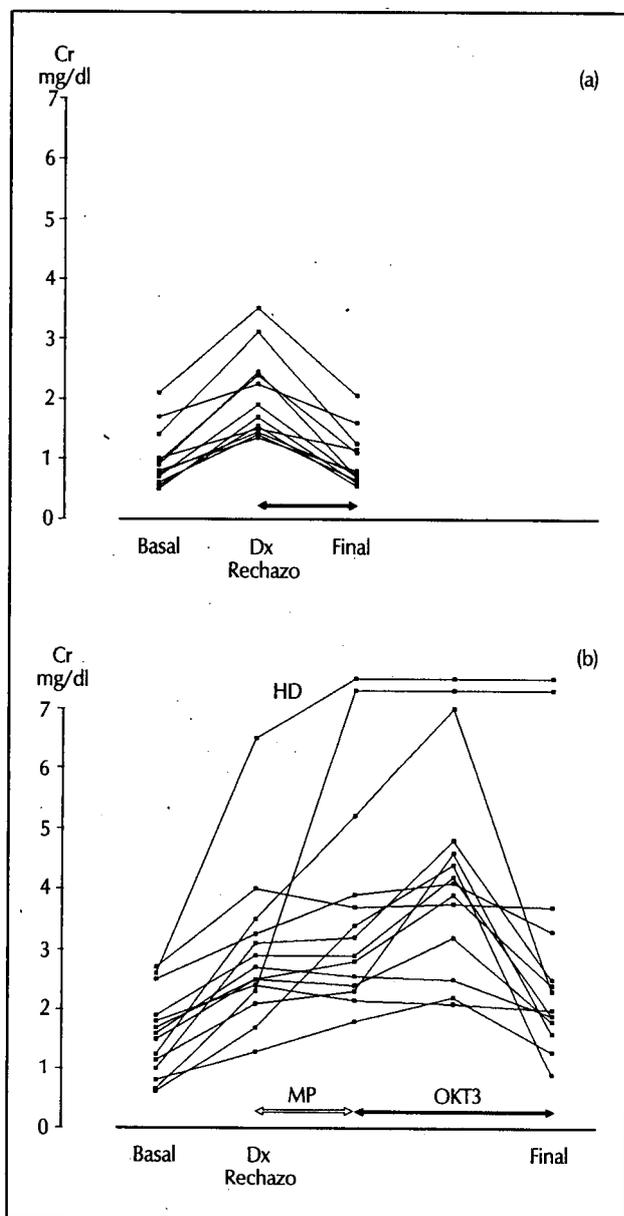


Fig. 1.—Evolución de la creatinina sérica durante la crisis de rechazo.  
 a) En el grupo control de 12 niños con rechazo corticosensible.  
 b) en los 14 niños con rechazo corticorresistente.  
 MP= metilprednisolona; HD= hemodiálisis; Dx rechazo = diagnóstico de rechazo.

sodio de rechazo agudo, desarrollando dos de ellos infección clínica leve; tres fueron *respondedores* al OKT3.

En la evolución a medio plazo, de los nueve *respondedores*, seis mantuvieron la creatinina estable entre 0,9-3 mg/dl, sin signos de rechazo crónico evolutivo; sólo uno de ellos (caso 9) presentó un nuevo episodio inmediato de rechazo agudo, que se mostró corticosensible; en dos, la creatinina experimentó un incremento progresivo en el contexto de un rechazo crónico. El caso restante falleció

por causas extrarrenales, sin poder evaluarse la respuesta a medio y largo plazo. En ninguno de los cinco niños no *respondedores* se observó una atenuación en el curso del rechazo.

#### Reacciones adversas en relación directa con el OKT3

Fueron frecuentes en la primera o segunda dosis y prácticamente inexistentes a partir del tercer día de tratamiento. Consistieron fundamentalmente en: fiebre(8), escalofríos(4), cefalea(5), diarrea(4), polipnea(2), hipertensión(1) y reacción anafiláctica(1), sin que en ningún caso fueran graves ni motivaran la supresión del tratamiento. El único niño que desarrolló una reacción anafiláctica leve durante la primera dosis de OKT3 tuvo una buena tolerancia a las dosis posteriores. En ningún caso se observaron alteraciones en el recuento y fórmula leucocitaria ni en el número de plaquetas.

#### Complicaciones infecciosas en relación con la inmunosupresión

En la evaluación de las complicaciones infecciosas relacionadas con la terapéutica inmunosupresora, *inmunosupresión basal + metilprednisolona + OKT3* se consideró el período de tratamiento con OKT3 y los dos meses subsiguientes. Los escrutinios evolutivos de anticuerpos a citomegalovirus, varicela y herpes se muestran en la figura 2.

Los anticuerpos IgG anticitomegalovirus no se modificaron durante el periodo de observación. Es de destacar que de los cuatro casos en que el rechazo coincidió con seroconversión para CMV, sólo uno de los pacientes con enfermedad clínica presentó evolutivamente, en el control posterior al tratamiento con OKT3, positividad para IgM y aumento de IgG.

Los anticuerpos IgG anti-varicela y anti-herpes mostraron un comportamiento singular, con una marcada tendencia al descenso del título de IgG al finalizar el tratamiento con OKT3 y posterior incremento hasta alcanzar los valores previos. Los dos niños con aumento del título de anticuerpos anti-herpes durante el tratamiento con OKT3 desarrollaron un herpes simple. No se observó ningún caso de herpes zoster.

Durante el tratamiento con OKT3, dos pacientes desarrollaron un episodio de sepsis (*E. coli* y *Salmonella*, respectivamente), que se resolvió con antibioterapia y sin precisar supresión del OKT3. Evolucionó también a la curación un caso de meningitis a *Listeria*, diagnosticado a las dos semanas de finalizar el tratamiento con OKT3.

En el mes subsiguiente al tratamiento del rechazo se produjeron dos éxitos: por neumonía a *Candida albicans* en un *respondedor* al OKT3 y por encefalitis vírica, probablemente de etiología varicelosa, en un no *respondedor*, en hemodiálisis desde la fase aguda del rechazo. Nin-

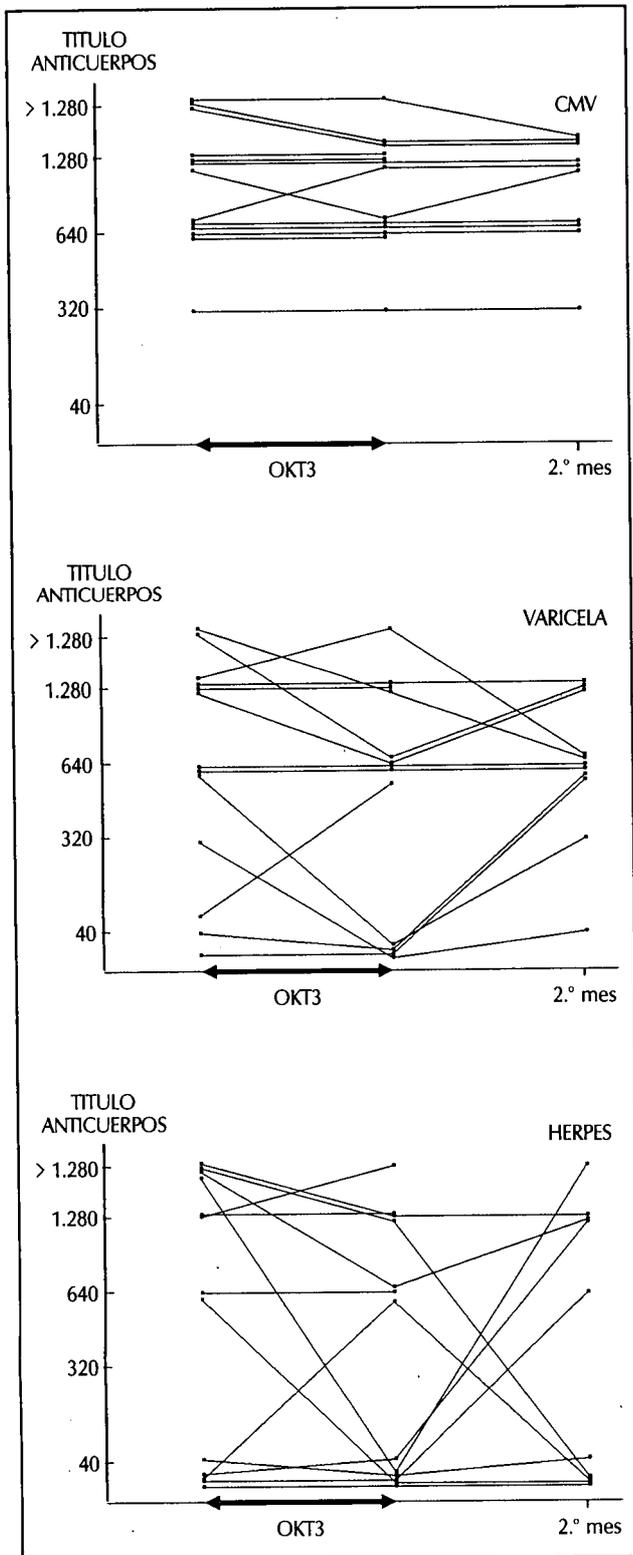


Fig. 2.—Evolución del título de anticuerpos a citomegalovirus, varicela y herpes durante el tratamiento con OKT3 y en los dos meses posteriores.

guna de estas complicaciones infecciosas se presentó en el único paciente que había recibido previamente ATG.

**Discusión**

Aunque con la incorporación de la ciclosporina haya disminuido el número de rechazos agudos en el trasplante renal, un elevado porcentaje de pacientes siguen presentando uno o más episodios a lo largo de su evolución. La terapéutica convencional con corticoides a altas dosis consigue la remisión en un 60-70 % de las crisis de rechazo agudo, siendo el resto corticorresistentes; la utilización de anticuerpos policlonales, y más recientemente de monoclonales, se ha mostrado eficaz en el rescate de estos últimos, mejorando la supervivencia de los injertos.

La eficacia del OKT3 ha sido refrendada en estudios multicéntricos<sup>4,5</sup> y en series aisladas de adultos o pediátricas<sup>9-11</sup>, utilizado tanto como droga de elección en el rechazo agudo como en terapéutica de rescate para los casos refractarios a los corticoides. La posible retención a su uso más generalizado viene condicionada por dos efectos todavía no completamente resueltos: la formación de anticuerpos anti-OKT3 y las complicaciones secundarias. El mantenimiento de la inmunosupresión de base durante la administración de OKT3 ha reducido, sin duda, el porcentaje de pacientes formadores de estos anticuerpos<sup>12</sup>. Por otra parte, un mejor uso del fármaco y la utilización de medicación coadyuvante han permitido minimizar las reacciones adversas y disminuir el número de complicaciones infecciosas, fundamentalmente víricas<sup>6,13</sup>.

En nuestra serie, la eficacia terapéutica debe ser valorada teniendo en cuenta que se utilizó en rechazos corticorresistentes, algunos de ellos con signos histológicos de rechazo vascular. Así, en forma inmediata, la efectividad debe ser valorada como buena, respondiendo nueve de los 14 casos. Un análisis a más largo plazo es menos satisfactorio, ya que sólo seis de los ocho niños *respondedores* vivos mantuvieron una función renal estable a los tres-veinticuatro meses del episodio de rechazo.

Valorando posibles parámetros que pudieran condicionar la respuesta en cada caso, y con las reservas de la cordedad de la serie, parece que el momento evolutivo posttrasplante fue un factor determinante. Esta observación, también señalada en otras series, quizá deba relacionarse con la mediación de los linfocitos B en los rechazos tardíos y la posible asociación de un grado de rechazo crónico sobreañadido<sup>14</sup>. El patrón histológico de rechazo no condicionó la respuesta en nuestro grupo. Tampoco se observó diferencia entre los casos portadores de un primer injerto renal o retrasplantes. Los dos pacientes que presentaban anticuerpos citotóxicos previos respondieron de forma inmediata al OKT3, manteniendo uno de ellos función renal estable (caso 4) y desarrollando el otro un rechazo crónico asociado a recidiva de la enfermedad de base, con rápido deterioro de la función renal (caso 6).

Todos los niños *respondedores* al OKT3 iniciaron el

descenso de la creatinina entre el tercero y quinto días de tratamiento, lo que sugiere la indicación de su supresión tras la quinta o sexta dosis si no se ha obtenido respuesta.

Nos parece de interés destacar el comportamiento de la creatinina durante el período completo de tratamiento de rechazo. Tras el diagnóstico, durante la administración de metilprednisolona, se observa una estabilización en los niveles séricos de creatinina, para incrementarse posteriormente durante los primeros días de tratamiento con OKT3. En los *respondedores* se observa un descenso posterior, que, aun siendo importante, no llega a alcanzar los valores basales prerrechazo. Podría especularse que el tratamiento inicial con metilprednisolona controla el rechazo sin conseguir revertirlo, reagudizándose en los días posteriores hasta que se inicia el efecto del OKT3. Este comportamiento difiere con el de los casos de rechazo corticosisensible analizados como grupo comparativo, en los que los niveles finales de creatinina son similares a los basales prerrechazo, sin que en ningún caso se observe un ascenso posterior. Quizás un tratamiento más precoz con OKT3, obviando los días de metilprednisolona, podría obtener idénticos resultados; ninguno de nuestros casos ha sido tratado de esta forma. Ello abogaría por el uso de OKT3 como droga de elección en el tratamiento de rechazo, contrapesando las limitaciones impuestas por la incidencia de infecciones y sensibilización para tratamientos ulteriores.

Con el protocolo utilizado en la administración del OKT3, las reacciones adversas fueron mínimas, sin que en ningún caso aconsejaron la interrupción del tratamiento. Por el contrario, las complicaciones infecciosas han sido frecuentes y en dos casos mortales. No consideramos atribuible exclusivamente al OKT3 la responsabilidad de las mismas, sino a la sumación de tratamientos inmunosupresores. Los dos exitus se produjeron en niños con rechazos muy precoces (ocho y veintiún días), cuando la agresividad del tratamiento inmunosupresor de base es mayor y en pacientes que por su situación clínica precisaron de ingreso hospitalario prolongado.

Como conclusión podemos afirmar que el OKT3 es válido en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente del niño, obteniéndose la regresión del mismo en un porcentaje apreciable de casos y mejorando la supervivencia del injerto.

Con el protocolo utilizado no han existido reacciones adversas importantes, siendo las complicaciones infecciosas un problema a destacar; las medidas de prevención de las infecciones víricas y un control estricto de los pa-

cientes deberían disminuir su incidencia. Igualmente es necesario un ajuste lo más restrictivo posible de la inmunosupresión basal concomitante; las escasas reacciones adversas relacionadas con la administración del OKT3 plantean asimismo la reducción de las dosis de metilprednisolona e hidrocortisona empleadas preventivamente. El uso de OKT3 como droga de elección en el tratamiento de rechazo agudo podría así plantearse, especialmente en pacientes de alto riesgo, sensibilizados y/o retrasplantes.

### Bibliografía

1. Cosimi AB, Colvin RB, Burton RC y cols.: Use of monoclonal antibodies to T cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allograft. *N Engl J Med*, 305:308-314, 1981.
2. Norman DJ, Shield CF, Bary JM, Henell K, Funnell MB y Lemon J: Therapeutic use of OKT3 monoclonal antibody for acute renal allograft rejection. *Nephron*, 46 (Suppl. 1):41-47, 1987.
3. Debure A, Chkoff N, Chatenoud L, Lacombe M, Campos H, Noël LH, Goldstein G, Bach JF y Kreis H: Traitement prophylactique du rejet par l'administration prolongée d'OKT3: Diminution de la réponse immune de l'hôte. *Nephrologie*, 8:87-94, 1987.
4. Ortho Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med*, 313:337-342, 1985.
5. Kahana L, Narvarte J, Ackermann J, LeFor W, Weinstein S, Wright C, De Quesada A, Baxter J y Shires D: OKT3 prophylaxis versus conventional drug therapy: Single Center perspective, part of a multicenter trial. *Am J Kidney Dis*, 14 (Suppl. 2):5-9, 1989.
6. Cosimi AB: OKT3: First-dose safety and success. *Nephron*, 46 (Suppl. 1):12-18, 1987.
7. Hricik DE, Bartucci MR, Seller MC y Schulak JA: Outpatient use of OKT3 for the treatment of acute renal allograft rejection. *Clin Transplantation*, 4:19-22, 1990.
8. Simón González J, Zamora Martí I, García Ibarra F, Mendizábal Oteiza S y Martínez Sánchez F: Diez años de trasplante renal en niños. *An Esp Pediatr*, 32:202-209, 1990.
9. Ettenger RB, Marik J, Rosenthal JT, Malekzadeh MH, Salusky IB, Kamil E y Fine R: OKT3 for rejection reversal in pediatric renal transplantation. *Clin Transplantation*, 2:180-184, 1988.
10. Leone MR, Barry JM, Alexander SR, Melvin T, Striegel J, Henell KR, Kimball J, Funnell MB, Goldstein G y cols.: Monoclonal antibody OKT3 in pediatric kidney transplant recipients. *J Pediatr*, 116:586-91, 1990.
11. Norman DJ y Leone MR: The role of OKT3 in clinical transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2:130-136, 1991.
12. Hricik DE, Mayes JT y Schulak JA: Inhibition of anti-OKT3 antibody generation by cyclosporine. Results of a prospective randomized trial. *Transplantation*, 50:237-240, 1990.
13. Oh CS, Stratta RJ, Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO y Maki DG: Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation*, 45:68-73, 1988.
14. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, Leone M, Henell K, Funnell B y Hubert B: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis*, 11:90-93, 1988.