

Estudio comparativo, prospectivo y randomizado entre triple terapia y OKT3 en el trasplante renal

R. Pérez-Calderón, D. del Castillo, J. Borrego, S. Tallón, A. Martín-Malo, E. Moreno y P. Aljama
S. de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

El empleo de ciclosporina en el trasplante renal dificulta el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato. El objetivo del presente estudio es valorar el beneficio potencial del tratamiento profiláctico con OKT3 sobre la triple terapia. Para ello diseñamos un protocolo prospectivo y randomizado entre los 43 pacientes trasplantados de forma consecutiva durante el período 1989-1991 y analizamos la evolución del injerto a lo largo de dos años, comparando los resultados obtenidos entre el grupo tratado con triple terapia (25) y aquellos que recibieron OKT3 (18) profiláctico durante 13 días. Ambos grupos no mostraron diferencias significativas respecto a edad, días de hospitalización, valores séricos de ALT, tiempos de isquemia fría y caliente del injerto, identidades e incompatibilidades HLA AB-DR, ni en los niveles de anticuerpos citotóxicos preformados frente al panel. Tampoco encontramos diferencias en el número de diálisis recibida en cada grupo, número de infecciones, número de rechazos precoces y tardíos, ni en la dosis de ciclosporina de mantenimiento. La supervivencia del injerto renal a los dos años, fue similar en ambos grupos (78 % vs 81 %, NS). La función renal a largo plazo (dos años) fue estadísticamente mejor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con OKT3 (creatinina sérica, $1,97 \pm 0,44$, triple vs $1,6 \pm 0,25$ mg % OKT3; $p < 0,05$).

De nuestros datos se desprende que el tratamiento con OKT3 no parece aportar ninguna ventaja sobre la triple terapia, excepto una función renal algo mejor en el seguimiento a largo plazo.

Palabras claves: **Ciclosporina. Trasplante renal. Triple terapia. OKT3.**

Recibido: 12-VII-93.
En versión definitiva: 29-XI-93
Aceptado: 30-XI-93.

Correspondencia: Rodrigo Pérez Calderón.
Hospital Reina Sofía.
Servicio de Nefrología.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba.

TRIPLE vs. OKT3 THERAPY IN RENAL TRANSPLANTATION: A COMPARATIVE, PROSPECTIVE AND RANDOMIZED STUDY

SUMMARY

The aim of this study was to assess the potential benefits of OKT3 therapy versus classical triple therapy during this period. A prospective randomized protocol was undertaken with 43 consecutive renal transplant patients, 18 assigned to OKT3 and 25 to triple therapy. There were no statistical differences with regard to: age, days of hospitalization, cold and warm ischemia times, degree of HLA compatibility and reactivity to panel antibodies. Neither were there differences in postoperative hemodialysis requirements, number of infections, rejection episodes or maintenance dose of cyclosporine. The graft survival at 2 years was comparable in both groups (78 % vs 81 %; NS). However, graft function was better in OKT3-treated patients at 2 years (serum creatinine 1.6 ± 0.25 vs 1.9 ± 0.44 mg %; $p < 0.05$).

The data seem to indicate that prophylactic OKT3 treatment does not benefit renal transplant patients, apart from a modesty, but significantly, better long-term graft function.

Key words: **Cyclosporin. Renal transplantation. Triple therapy. OKT3.**

INTRODUCCION

La supervivencia, a corto plazo, del injerto renal ha mejorado con la utilización de la ciclosporina ¹. Sin embargo, su nefrotoxicidad ² plantea algunos problemas y condiciona la utilización de este inmunosupresor desde el momento de la implantación del injerto. En algunos casos, la ciclosporina es una dificultad añadida para el diagnóstico diferencial de la oligoanuria en la fase inicial del postoperatorio. Esto ha motivado que este fármaco sea excluido en algunos protocolos de tratamiento durante el período inicial y/o en el caso de existir oligoanuria postoperatoria ^{3,4}.

Por otra parte, la eficacia inmunosupresora del anticuerpo monoclonal específico anti-CD3, OKT3 Orthoclone, para el tratamiento del rechazo agudo en receptores de injertos renales, cardíacos y hepáticos ha sido demostrado de forma fehaciente en numerosas publicaciones ⁵⁻¹². Su empleo a manera de inducción, con carácter profiláctico, en el postoperatorio inmediato ha proporcionado unos resultados muy prometedores en los ensayos preliminares ^{10,13}. Sin embargo, su administración se acompaña de una serie de reacciones adversas ¹⁴, posiblemente relacionadas con la liberación sistémica de citoquinas, especialmente el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) ^{15,16}. Este parece ser también el responsable de los efectos procoagulantes del OKT3, al ser el mediador principal en la activación de la cascada de la coagulación a nivel de las células endoteliales ^{17,18}. Recientemente se ha relacionado la sintomatología

respiratoria, que a veces ocurre inmediatamente después de la primera dosis de OKT3, con un fenómeno de activación del complemento, junto con un secuestro pulmonar simultáneo de los granulocitos activados, de modo similar a lo que ocurre en hemodiálisis en relación con las membranas derivadas de la celulosa ¹⁹.

Por consiguiente, no queda suficientemente claro si los beneficios obtenidos, empleando terapia de inducción con OKT3, son superiores a sus potenciales desventajas. Por otra parte, el empleo de OKT3 en los primeros días del postoperatorio eludiría la dificultad añadida en el diagnóstico diferencial de la oligoanuria durante las fases iniciales del trasplante que el empleo de la ciclosporina conlleva.

En un intento de valorar el potencial efecto beneficioso de la terapia con OKT3 en el postoperatorio inmediato, realizamos un ensayo prospectivo y randomizado sobre su uso, comparando sus resultados con aquellos obtenidos bajo triple terapia (ciclosporina, azatioprina y prednisona) en receptores de trasplante renal de cadáver. En resumen, el propósito del estudio ha sido comparar los resultados globales obtenidos con ambos tipos de terapia inmunosupresora.

MATERIAL Y METODOS

Todos los pacientes incluidos en lista de espera fueron considerados candidatos para recibir el tratamiento mientras el protocolo de estudio estuviera activo.

Tras la selección del receptor por los métodos habituales se obtenía el tipo de tratamiento a recibir por el paciente mediante un programa informatizado, el cual generaba una tabla de números aleatorios desconocida que asignaba en ese momento el tipo de protocolo a seguir. Si el protocolo asignado era inducción con OKT3, era necesario cumplir las siguientes condiciones:

1. Descartar la existencia de sobrecarga de volumen a través de la radiografía de tórax, el examen físico y el conocimiento previo del peso seco. Si existía sobrecarga de volumen, el paciente era dializado hasta obtener su peso seco ideal.

2. No exposición previa a OKT3.

3. Edad superior a los 16 años.

Todos los pacientes que reunieron los criterios de selección fueron admitidos secuencialmente y asignados, de forma aleatoria, a uno de los dos grupos: tratamiento de inducción con OKT3 profiláctico o inmunosupresión con triple terapia.

Inmunosupresión:

Grupo OKT3 profiláctico (n = 18):

Después de un test intradérmico negativo (0,1 ml de una solución intradérmica que contiene 1 ug por mililitro), los pacientes pertenecientes a este grupo recibieron 5 mg intravenoso intraoperatorios, y posteriormente de forma diaria, de OKT3 durante 13 días consecutivos. Previamente a la administración de OKT3, los pacientes fueron premedicados con paracetamol 650 mg, difenhidramina 50 mg, repitiendo cada cuatro horas, si fuese necesario, para reducir la fiebre, escalofríos y otra sintomatología derivada de la terapia. Azatioprina, 2 mg/kg/día, ajustando la dosis posteriormente según la determinación del recuento leucocitario; 6 metil-prednisolona, 500 mg intraoperatoriamente, seguido por prednisona, 0,5 mg/kg/día. La administración de ciclosporina, dos veces al día, fue iniciada el décimo día, 5 mg/kg/día, modificando posteriormente la dosis según los niveles de ciclosporina en sangre.

Grupo triple terapia o control (n = 25):

Los pacientes de este grupo recibieron ciclosporina, 5 mg/kg/día, en dos dosis; posteriormente la dosis de ciclosporina fue ajustada según los niveles de ciclosporina en sangre; azatioprina, 2 mg/kg/día, y 6 metil-prednisolona, 500 mg intraoperatoriamente, seguido por 0,5 mg/kg/día de prednisona.

La evaluación diaria de los pacientes, durante su estancia hospitalaria, incluía examen físico, hematimetría, perfil bioquímico en sangre y orina y determinación de la población linfocitaria; semanalmente se midieron los niveles de anticuerpos anti-OKT3. Cuando la temperatura del paciente era superior a 38

°C, se realizaron cultivos de sangre y de orina y radiografía de tórax. Todos los pacientes recibieron aciclovir, de forma profiláctica, durante los tres primeros meses.

El diagnóstico de rechazo agudo se hizo empleando los siguientes criterios: 1) aumento significativo de la creatinina sérica o mantenimiento de los valores de ésta por encima de lo normal más tiempo de lo esperado; 2) descartar la existencia de toxicidad por ciclosporina, hipovolemia o toxicidad por droga; 3) mejoría de la función renal después del tratamiento con 6 metil-prednisolona, o 4) biopsia renal, mostrando los criterios histológicos generalmente aceptados de rechazo agudo.

La diferencia de variables continuas entre grupos se hizo mediante el test «t» de Student para datos no pareados. La diferencia entre variables cualitativas por el test chi². La supervivencia de los injertos se evaluó con el método de Kaplan-Meier. Los estudios comparativos de supervivencia entre ambos grupos se analizaron con los tests de Mantel-Cox y Breslow. Para el cálculo de los análisis arriba mencionados se utilizó el paquete estadístico BMDP.

RESULTADOS

El estudio incluye 43 pacientes. La [tabla I](#) presenta las características demográficas de ambos grupos; no existen diferencias significativas con respecto a la edad, valores séricos de ALT en el momento del trasplante, tiempos de isquemia fría del injerto, unidades de transfusiones recibidas durante el tratamiento de diálisis previo al trasplante, compatibilidades e incompatibilidades HLA AB-DR, ni en los niveles de anticuerpos citotóxicos preformados reactivos frente al panel pretrasplante.

La [tabla II](#) recoge los resultados durante seis meses de seguimiento. Con respecto al número de pacientes con insuficiencia renal postoperatoria, determinada por el número de diálisis, días de hospitalización, número de rechazos precoces y tardíos y dosis de ciclosporina de mantenimiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. El número de

Tabla I. Características demográficas de los pacientes asignados aleatoriamente a una de las dos modalidades terapéuticas

Características	Triple	OKT3
Edad (años)	39 ± 15	40 ± 14
ALT (U/l)	24 ± 20	22 ± 11
Isquemia fría (horas)	26 ± 7	26 ± 5
Transfusiones (Ud)	10 ± 9	10 ± 20
Compatibilidad HLA AB-DR	3 ± 1	3 ± 0,7
Incompatibilidad HLA AB-DR	2 ± 1	3 ± 0,8
PRA (%)	7 ± 16	5 ± 10

Tabla II. Resultados del tratamiento profiláctico con OKT3 y triple terapia

	Triple	OKT3
Número de diálisis	5 ± 20	3 ± 4
Hospitalización (días)	36 ± 25	35 ± 15
Rechazos precoces (n.º)	3	1
Rechazos tardíos (n.º)	2	0
Dosis CyA mantenimiento (mg/kg)	4 ± 1	4 ± 2

infecciones bacterianas fue superior en el grupo de pacientes tratados con triple terapia, pero no alcanzó significación estadística (tabla III). Un paciente del grupo tratado con OKT3 presentó una infección urinaria por candida albicans clínicamente manifestada en forma de *fungusball*. Otro paciente perteneciente a este grupo presentó una enfermedad por citomegalovirus.

Tabla III. Infecciones en los pacientes tratados con OKT3 y triple terapia

	Triple	OKT3
Bacterianas.....	11	6
Víricas.....	0	1+
Hongos . . .	0	1*
No conocidos.....	1	1
Total.....	12	9

+ CMV.
* Fungusball candida.

La supervivencia del injerto renal a los dos años fue similar en ambos grupos (triple terapia, 78 % vs OKT3 81, NS; fig. 1). La función renal a largo plazo (segundo año), determinada por los niveles de creati-

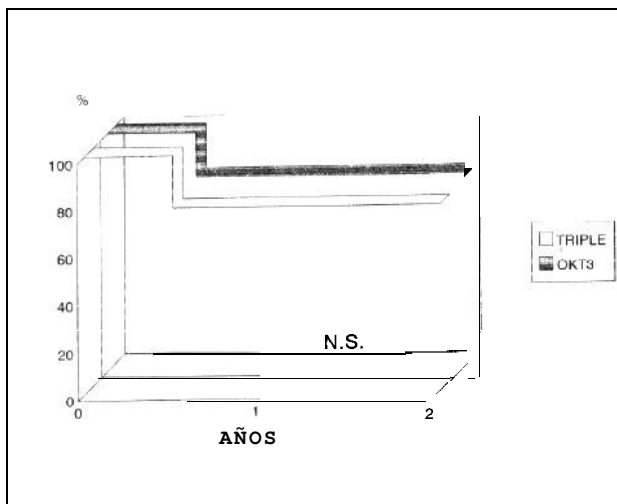


Fig.1.-Supervivencia del injerto renal, a los dos años, en ambos grupos.

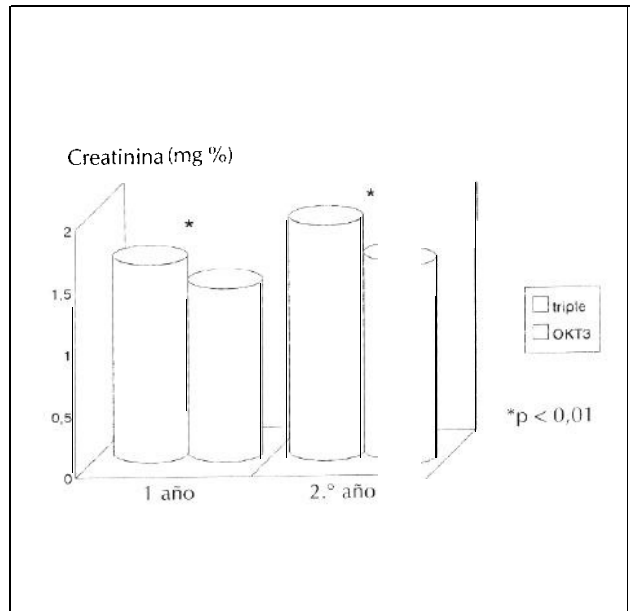


Fig. 2.-Evolución de la concentración de creatinina plasmática, a lo largo de dos años, en el grupo tratado con OKT3 en relación con el tratamiento convencional de triple terapia.

nina plasmática, fue estadísticamente mejor en el grupo de pacientes trasplantados que recibieron tratamiento profiláctico con OKT3 (triple terapia, 1,97 ± 0,44 mg % vs OKT3 1,6 ± 0,25 mg %, p<0,05; fig. 2).

Además de los efectos colaterales intrínsecos asociados al empleo de OKT3, como fiebre elevada, escalofríos, etc., cuatro pacientes del grupo tratado con OKT3 presentaron un cuadro neuropsiquiátrico, del tipo de alucinaciones visuales, alteraciones de la conducta y de la conciencia, que obligó a la suspensión del tratamiento en un paciente. Un paciente, del grupo de triple terapia, presentó un accidente vascular cerebral.

En sólo un paciente tratado con OKT3 detectamos anticuerpos anti-OKT3.

DISCUSION

La eficacia del empleo del anticuerpo monoclonal murino OKT3 en el tratamiento de los primeros episodios de rechazo agudo, y especialmente de los rechazos agudos corticorresistentes en los receptores de trasplante renal, está universalmente aceptada⁸. No ocurre así cuando es utilizado profilácticamente, a manera de inducción, en el período postoperatorio inmediato.

En un primer estudio piloto europeo, el empleo profiláctico de OKT3 redujo el número e incidencia de rechazos agudos ^{10,13}. Un reciente estudio multicéntrico ²⁰, empleando OKT3 como terapia de inducción, mostró una supervivencia del injerto renal del 90 % el primer año, con una reducción en la incidencia de episodios de rechazos agudos y un retraso sustancial en el momento de aparición del primer episodio de rechazo. En este estudio, el efecto colateral más frecuentemente observado, en el grupo de pacientes que recibieron terapia de inducción con OKT3, fueron las infecciones por citomegalovirus.

Por otra parte, el empleo profiláctico de OKT3 ha originado un aumento en la incidencia de enfermedades linfoproliferativas en los pacientes trasplantados de corazón ²¹. Sin embargo, las dosis empleadas fueron muy superiores a las que habitualmente se utilizan en el trasplante renal. Por consiguiente, son necesarios más estudios que establezcan, en su justa medida, los riesgos y beneficios de la terapia de inducción con OKT3.

En contraste con los datos publicados en la literatura, en nuestro estudio, el tratamiento profiláctico con OKT3 no redujo el número de episodios de rechazos agudos. Tampoco influyó sobre el número de diálisis realizadas en el postoperatorio, utilizado como parámetro de incidencia y severidad del fracaso renal postrasplante. El empleo de OKT3 profiláctico no incrementó el número de infecciones severas; incluso el número total de infecciones bacterianas fue inferior en el grupo tratado con OKT3, pero sin alcanzar un valor estadísticamente significativo.

Los síntomas, que casi invariablemente se asocian a la administración de las primeras dosis de OKT3, del tipo de fiebre y escalofríos, etc., patogénicamente relacionado con la activación del complemento y/o liberación de citoquinas ¹⁵⁻¹⁹, pueden ser atenuados, parcialmente, con la administración de pentoxifilina ²². La alta incidencia de alteraciones neuropsíquicas observada en nuestro estudio, y que obligó en un caso a suspender el tratamiento con OKT3, no la hemos visto reflejada en la bibliografía. Este cuadro clínico sí ha sido descrito asociado a la administración de aciclovir ²³⁻²⁷, que nosotros empleamos como tratamiento profiláctico de la enfermedad por citomegalovirus ^{28,29} durante el primer trimestre del trasplante renal. Todos los pacientes en nuestro estudio que presentaron esta sintomatología estaban recibiendo simultáneamente aciclovir. Por consiguiente, no podemos determinar si se trata realmente de un efecto colateral indeseable del OKT3, del aciclovir, o si la administración simultánea de estas drogas potencia la posible toxicidad neurológica de ambas.

El dato obtenido por nosotros, aparentemente casual, en relación con la mejor función de injerto a

largo plazo obtenida en los pacientes tratados profilácticamente con OKT3, y observada ya por otros autores ^{30,31}, pudiera estar en relación con el efecto nefrotóxico de las primeras dosis de ciclosporina sobre la función renal futura. Efectivamente, en una reciente publicación ³², en la cual se estudian los factores de riesgo de la nefropatía inducida por ciclosporina en pacientes con enfermedad autoinmune, aquellos pacientes que recibieron una mayor dosis inicial de ciclosporina fueron los que presentaron una mayor incidencia de nefropatía, es decir, la dosis inicial, y no la dosis acumulativa ni de mantenimiento, es el factor de riesgo primordial en el desarrollo futuro de la nefropatía inducida por ciclosporina. Por consiguiente, el retraso en la administración de ciclosporina durante las fases iniciales del trasplante renal, postergándola hasta el décimo día, y eludiendo de esta forma la administración intravenosa de ciclosporina, podría ser una posible explicación por la cual los pacientes que recibieron OKT3 profiláctico presentaron una mejor función a largo plazo.

Bibliografía

1. The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: analysis at three years. *N Engl J Med* 314:1219-1225, 1986.
2. Mihatsch MJ, Thiel G y Ryffel B: Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 20 (Suppl. 3):759-771, 1988.
3. Calne RY, White DJG y Evans DB: Cyclosporine A in cadaver transplantation. *Br Med J* 282:934-936, 1981.
4. Canafax DM, Torres A, Fryd DS y cols.: The effect of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. *Transplantation* 4:177-181, 1986.
5. Ackerman JR, LeFor WM, Kahana L y cols.: Prophylactic use of OKT3 in renal transplantation: Part of a prospective randomized multicenter trial. *Transplant Proc* 20 (Suppl. 1):242-244, 1988.
6. Goldstein G: An overview of Orthoclone OKT3. *Transplant Proc* 18:927-930, 1986.
7. Goldstein G: Monoclonal antibody specificity: Orthoclone OKT3 T-cell blocker. *Nephron* 46 (Suppl. 1):5-11, 1987.
8. Goldstein G, Schindler J, Tsai H y cols.: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 313:337, 1985.
9. Kahana L y Baxter J: OKT3 rexe in refractory renal rejection. *Nephron* 46 (Suppl. 1):33-40, 1987.
10. Kreis H, Chkoff N, Chatenoud L Y cols.: Prolonged administration of a monoclonal anti-T3 cell antibody Orthoclone OKT3 to kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 17:2734-2736, 1985.
11. Norman D: An overview of the use of the monoclonal antibody OKT3 in renal transplantation. *Transplant Proc* 20:1248-1252, 1988.
12. Starzl TE y Fung JJ: Orthoclone OKT3 in treatment of allografts rejected under cyclosporine steroid therapy. *Transplant Proc* 18:937-941, 1986.

13. Kreis H, Chkoff N, Chatenoud L y cols.: Prolonged administration of a monoclonal anti-T3 cell antibody Orthoclone OKT3 to kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 28:954-956, 1986.
14. Thistlethwaite JR, Stuart JK, Mayes JT, Gaber AO, Woodle S, Buckingham MR y Stuart FP: Monitoring and complications of OKT3 therapy. *Am J Kidney Dis* 11 :112-119, 1988.
15. Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, Crusiaux A, Vereerstraeten P, De Pauw L, Wybran J, Kinnaert P, Dupont E y Toussaint C: Release of tumor necrosis factor, interleukine-2 and gammainterferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation* 47:606-608, 1989.
16. Chatenoud L Ferran C, Reuter A, Legenare C, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P y Bach JF: Systemic reactions to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon- γ (letter). *N Eng J Med* 320:1420-1421, 1989.
17. Abramowicz D, Pradier O, Marchant A, Florquin S, De Pauw L, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Vanherweghem JL y Goldman M: Induction of thromboses within renal grafts by high dose prophylactic OKT3. *Lancet* 339:777-778, 1992.
18. Pradier O, Marchant A, Abramowicz D y cols.: Procoagulant effect of the OKT3 monoclonal antibody: Involvement of Tumor necrosis factor. *Kidney Int* 42:1124-1129, 1992.
19. Raasveld MH, Bemelman FJ, Schellekens PT y cols.: Complement activation during OKT3 treatment: A possible explanation for respiratory side effects. *Kidney Int* 43:1140-1149, 1993.
20. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP y cols.: A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 55:44-50, 1993.
21. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG y cols.: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Eng J Med* 323:1723-1728, 1990.
22. Vincentin F, Vasconcelos M, Birnbaum J y cols.: Pentoxifylline reduces the first dose reactions following OKT3 (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 7:786, 1992.
23. Fisher A, Fellay G y Regamey C: Toxicité rénale et neurologique de l'acyclovir: a propos d'un cas. *Schweiz Med Wochenschr* 120:1200-1203, 1990.
24. Cohen SM, Minkove JA, Zebley JW III y Mulholland JH: Severe but reversible neurotoxicity from acyclovir. *Ann Intern Med* 100:920, 1984.
25. Spiegel DM y Lau K: Acute renal failure and coma secondary to acyclovir therapy. *JAMA* 255:1882-1883, 1986.
26. Swan SK y Bennett WM: Oral acyclovir and neurotoxicity. *Ann Intern Med* 111:188, 1989.
27. Eck P, Silver SM y Clark EC: Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir (letter). *N Eng J Med* 325:1178, 1991.
28. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH y cols.: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Eng J Med* 318:70-75, 1988.
29. Balfour HH Jr, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL y Fryd DS: A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Eng J Med* 320:1381-1387, 1989.
30. Lloveras J, Puig JM, Mir M y cols.: Inmunosupresión profiláctica con ciclosporina, OKT3 y prednisona en trasplante renal. Estudio comparativo con tratados profilácticamente con ciclosporina, ATG y prednisona con ciclosporina y prednisona (abstract). *Nefrología* 12 (Suppl. 2):133, 1992.
31. Prieto M, Alcalde G, Ruiz JC y cols.: OKT3 profiláctico sin ciclosporina inicial en el trasplante renal: influencia en la necrosis tubular postisquémica (abstract). *Nefrología* 12 (Suppl. 2):132, 1992.
32. Feutren G y Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Eng J Med* 326:1654-1660, 1992.