

# *Evolución a corto y largo plazo de receptores de trasplante renal con rechazo agudo corticorresistente tratado con OKT3*

A. Franco, L. Jiménez, R. Sánchez, A. Antolín, M. Trigueros\*, I. Aranda\*, M. T. Gil y J. Olivares  
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital General de Alicante.

## RESUMEN

*El tratamiento del rechazo agudo corticorresistente, definido como la ausencia de mejoría de la disfunción del injerto renal con signos histológicos de rechazo agudo 48 horas después del tratamiento con esteroides (1 gr/día 3 días), con OKT3 es un tratamiento costoso que puede llevar el riesgo de sobreinmunosupresión, por lo que es importante evaluar, no sólo la eficacia de este tratamiento a corto plazo, sino también cuál ha sido la evolución de los pacientes sometidos a este tratamiento a largo plazo.*

*Hemos valorado retrospectivamente la evolución a corto y largo plazo de 37 receptores (14,6%), de los 253 que recibieron un trasplante renal de donante cadáver entre 1990-1996, que presentaron un rechazo agudo corticorresistente tratado con OKT3 (5 mg/día/10 días), y la hemos comparado con la de los 216 enfermos que no presentaron un rechazo agudo corticorresistente.*

*Todos los pacientes recibieron azatioprina, prednisona y ciclosporina como inmunosupresión de base. Ambos grupos eran similares en la edad y sexo de donante y receptor, en incompatibilidades HLA en AB y DR, isquemia fría, porcentaje de segundos trasplantes y de receptores con OKT3 profiláctico, así como en la etiología de su insuficiencia renal.*

*La respuesta inicial fue buena en 32 de 37 pacientes (78,3%), pero 3 fallecieron con injerto funcionante. La supervivencia actuarial del paciente e injerto al año fue del 91,5 y 83,7% y a los 5 años del 81,4 y 52%, frente al grupo sin rechazo agudo corticorresistente que presentó una supervivencia del injerto superior ( $p = 0,005$ ), del 92,5% a 1 año y del 80,2% a los 5 años, pero una supervivencia del paciente similar, 95 y 90,2%. La incidencia de enfermedad por CMV fue superior (10,8%) frente a 2,8%) en el grupo con rechazo agudo corticorresistente ( $p = 0,004$ ) y la de enfermedad linfoproliferativa similar en el grupo tratado (2,7%) y no tratado (1,4%) con OKT3.*

*En conclusión, la evolución de los receptores con rechazo agudo corticorresistente tratados con OKT3 es buena no sólo a corto, sino también a largo plazo, aunque la supervivencia del injerto es inferior. La incidencia de enfermedad por CMV está aumentada, aunque esto no condiciona una peor supervivencia del paciente.*

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

Recibido: 12-I-98.  
En versión definitiva: 29-V-98.  
Aceptado: 31-V-98.

Correspondencia: Dr. A. Franco.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General de Alicante.  
Maestro Alonso, 109.  
03010 Alicante.

## SHORT AND LONG-TERM OUTCOME OF RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH STEROID-RESISTANT ACUTE REJECTION TREATED WITH OKT3

### SUMMARY

*OKT3 is used to rescue steroid-resistant acute rejection and achieve high initial reversal rates, but its long-term benefit should be established.*

*We have retrospectively studied the short and long-term outcome in 37 out of 253 recipients (14.6%), receiving a cadaveric renal transplant between 1990 and 1996, with steroid-resistant rejection treated with OKT3 (5 mg/24 h, 10 days). We have compared their outcome with that of the patients without steroid-resistant rejection. The groups were comparable for sex and age of donor and recipient, HLA mismatch, cold ischemia, original disease and percentage of recipients with OKT3 prophylaxis treatment and second grafts.*

*Immunosuppression comprised cyclosporin A, azathioprine and corticosteroids. Acute rejection occurred on average 37.5 (range 4-420) days after transplantation. The follow-up period after transplantation was 50.9 ± 27 (1-92) months. Steroid-resistant rejection was defined as progressive renal dysfunction with histological evidence of acute rejection unresponsive to 1 gram of prednisolone daily for 3 days. The severity of rejection was graded histologically by 2 pathologists, unaware of the clinical state, using the BANFF scale; 20 biopsies were assigned to grade I, 14 to grade II and 3 to grade III.*

*Short-term outcome. Rejection was reversed in 32 out of 37 patients, but 3 recipients died with functioning grafts: one from CMV disease, one from encephalitis and one from EBV associated lymphoma.*

*Long-term outcome. Five recipients lost their grafts from chronic rejection between 22 and 56 months after transplantation. Moreover, two patients died of stroke at 19 and 60 months. Graft survival was higher ( $p = 0.005$ ) in patients without steroid-resistant rejection (92.5% at 1 year, 80.2 at 5 years) than in recipients with rejection (83.7 at 1 year, 52% at 5 years), but patient survival was similar (95 and 90.2% at 1 and 5 years versus 91.5 and 81.4%). The incidence of CMV disease was higher in the group treated with OKT3 ( $p = 0.004$ ), but the incidence of lymphoproliferative disorders was similar in the two groups.*

*In conclusion, short and long-term benefits are achieved in recipients with steroid-resistant acute rejection treated with OKT3, but graft survival is lower than that in patients without steroid-resistant rejection. The incidence of CMV disease is increased with OKT3 treatment but there was no significant difference in the patient survival in the two groups.*

**Key words: Renal transplantation. Steroid-resistant acute rejection. OKT3.**

El Muronab-CD3 (OKT3) es un anticuerpo monoclonal murino obtenido por técnicas de hibridación que reacciona específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T y bloquea la función efectora de las células T responsables del rechazo del injerto. El complejo CD3-OKT3 es, generalmente, retirado de la superficie celular por las células del sistema reticulo-endotelial, dejando a los linfocitos afectados incapaces de crear una respuesta inmunológica normal<sup>1</sup>.

OKT3 ha sido utilizado con éxito tanto en la profilaxis del rechazo<sup>2</sup>, como en el tratamiento de rescate en el rechazo corticorresistente, con un porcentaje de respuesta inicial elevado<sup>3-5</sup>. A pesar de esto, su uso no está exento de problemas, pues, además

de ser un tratamiento costoso, conlleva el riesgo de sobreinmunosupresión<sup>6</sup>. Debido a estos condicionantes y a la aparición de otros inmunosupresores útiles en el tratamiento de rescate del rechazo agudo, como el micofenolato mofetil<sup>7</sup> y el tacrolimus<sup>8</sup>, es importante evaluar, no sólo la eficacia del tratamiento con OKT3 a corto plazo, sino también cuál ha sido la evolución de estos pacientes tratados a largo plazo.

Hemos valorado retrospectivamente la evolución a corto y largo plazo de los receptores de trasplante renal que presentaron un rechazo agudo corticorresistente y recibieron tratamiento con OKT3 en nuestro Hospital para establecer la utilidad de dicho tratamiento. Además hemos comparando su evolu-

ción con la de aquellos enfermos que no presentaron un rechazo agudo corticorresistente y por ello no precisaron tratamiento con OKT3.

## MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que recibieron un trasplante renal de donante cadáver en nuestro Hospital entre 1990 y 1996. Todos los pacientes fueron sometidos a triple inmunosupresión consistente en: ciclosporina 10 mg/kg/día, con ajuste de dosis para alcanzar niveles en sangre total de 300 ng/ml (método FPIA), azatioprina 1,5 mg/kg/día y prednisona 1 mg/kg/día en dosis decrecientes. Los pacientes hiperinmunizados (más del 50% de anticuerpos en el momento del trasplante) o los retrasplantes que había perdido el primer injerto por rechazo agudo durante el primer año, recibieron tratamiento profiláctico con OKT3 (5 mg/día, 7 días).

Un total de 278 pacientes recibieron un injerto renal de donante cadáver en el período estudiado. Se excluyeron 25 pacientes por las siguientes causas: 16 presentaron una trombosis arterial del injerto, 1 una trombosis venosa, 3 tuvieron rechazos acelerados o su situación clínica no permitió el tratamiento con OKT3, 3 perdieron el injerto por complicaciones técnicas inmediatas y 2 pacientes como complicación de la biopsia renal. En los 253 pacientes incluidos en el estudio se evidenciaron 100 episodios de rechazo agudo en 96 receptores (39,5%), de los cuales 37 (14,6%) se comportaron como corticorresistentes en su evolución y fueron tratados con OKT3. Ambos grupos de pacientes eran comparables en la edad y sexo del donante y del receptor, en el número de incompatibilidades HLA

en AB y DR, en el tiempo de isquemia fría, así como en el porcentaje de retrasplantes y de receptores que recibieron OKT3 profiláctico (tabla I). No encontramos diferencias en la etiología de la insuficiencia renal en ambos grupos de pacientes.

El rechazo agudo corticorresistente fue definido como la ausencia de mejoría de la disfunción del injerto con signos histológicos de rechazo agudo 48 h después de finalizar el tratamiento con metilprednisolona (1 gr/día, 3 días). Las biopsias de los pacientes fueron revisadas por dos patólogos que desconocían los datos clínicos y la evolución de los receptores, y fueron estadiadas de acuerdo con la clasificación de Banff<sup>9</sup>.

El tratamiento del rechazo agudo corticorresistente se efectuó con OKT3 (5 mg/día/10 días), administrando una dosis previa a su infusión de 500 mg de metilprednisolona, una vez se descartó la presencia de sobrecarga hidrosalina. La administración de ciclosporina fue suspendida durante la primera semana del tratamiento para ser reintroducida a la dosis previa el 8º día y la azatioprina se redujo a 25 mg c/24 h hasta la finalización del tratamiento. Desde 1994 se administró ganciclovir i.v. como profilaxis CMV durante los 10 días de tratamiento con OKT3, seguido de aciclovir durante 3 meses.

Los episodios de rechazo agudo que se evidenciaron tras finalizar el tratamiento con OKT3 fueron tratados con altas dosis i.v. de metilprednisolona (1 gr/día/3 días).

La enfermedad por CMV se diagnosticó en base a la presencia de afectación orgánica junto con antigenemia CMV positiva y/o evidencia de inclusiones citoplasmáticas en el órgano afectado.

Se definió como buena respuesta inicial al tratamiento la estabilización o mejoría de la función renal después del tratamiento con OKT3. Todos los pacientes fueron seguidos durante más de un año. El tiempo de seguimiento se consideró desde el momento del trasplante hasta el momento actual, o hasta la pérdida del injerto y/o fallecimiento del paciente, y fue similar en ambos grupos (tabla II).

**Tabla I.** Características demográficas e inmunológicas de los enfermos tratados y no tratados con OKT3.

|                        | Tratados OKT3           | No tratados OKT3         |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Número                 | 37                      | 216                      |
| Edad receptor          | 39,7 ± 13               | 43,1 ± 11,1              |
| Sexo receptor          | Hombre, 22<br>Mujer, 15 | Hombre, 124<br>Mujer, 92 |
| Edad donante           | 30,3 ± 16               | 31,2 ± 14,8              |
| Sexo donante           | Hombre, 27<br>Mujer, 10 | Hombre, 144<br>Mujer, 72 |
| 2º trasplante          | 3 (8,1%)                | 16 (7,4%)                |
| Incompatibilidades HLA |                         |                          |
| AB                     | 1,94 ± 0,8              | 1,98 ± 0,8               |
| DR                     | 0,5 ± 0,5               | 0,49 ± 0,5               |
| Profilaxis OKT3        | 3 (8,1%)                | 22 (10,2%)               |
| Isquemia fría          | 18,5 ± 5,8              | 19,2 ± 6,4               |

**Tabla II.** Evolución y seguimiento de los enfermos tratados y no tratados con OKT3.

|                            | Tratados OKT3    | No tratados OKT3 | P < 0,05 |
|----------------------------|------------------|------------------|----------|
| Tiempo seguimiento (meses) | 50,5 ± 27 (1-92) | 48,5 ± 25 (1-94) |          |
| Pérdida injerto            | 14 (37,8%)       | 38 (17,6%)       | 0,005    |
| Muerte                     | 5 (6,2%)         | 25 (11,6%)       |          |
| Enfermedad CMV             | 4 (10,8%)        | 6 (2,8%)         | 0,04     |
| Linfoma                    | 1 (2,7%)         | 3 (1,4%)         |          |

Se realizó comparaciones entre las variables continuas con la t de Student y de variables categóricas con la Chi<sup>2</sup>. La supervivencia actuarial del paciente e injerto se calculó de acuerdo al método Kaplan-Meier y se comparó ambos grupos con el test de Long-Rank.

## RESULTADOS

El rechazo agudo se diagnosticó a los  $37,5 \pm 79,1$  días postrasplante (rango: 4-420 días). En 3 pacientes el episodio de rechazo se produjo tardíamente, a los 6, 7 y 14 meses postrasplante. La histología del rechazo agudo fue: grado I, 20 casos; grado II, 14 (fig. 1) y grado III, 3 casos (fig. 2).

Todos los pacientes completaron el tratamiento de 10 días con OKT3, excepto 1 receptor en el cual el tratamiento debió suspenderse al 5º día a consecuencia de una pancitopenia severa.

### Evolución a corto plazo de los pacientes con OKT3

La respuesta al tratamiento fue buena inicialmente en 32 de los 37 pacientes, pero 3 fallecieron posteriormente con el injerto funcionando. Los fallecimientos se debieron: en 1 caso a una enfermedad por CMV, en otro a una encefalopatía que se desarrolló tras un estatus epiléptico después del tratamiento con OKT3 y, en el último caso, a una enfermedad linfoproliferativa difusa. Esta paciente había recibido, como consecuencia del tratamiento profiláctico y del rechazo corticorresistente, una dosis acumulada de OKT3 de 70 mg.

Dos pacientes presentaron un segundo episodio de rechazo agudo tras la suspensión del tratamiento con OKT3 y, en ambos casos, se obtuvo una buena respuesta tras la administración de altas dosis de esteroides.

### Evolución a largo plazo de los pacientes tratados con OKT3

Durante el seguimiento 5 pacientes perdieron el injerto por rechazo crónico entre los 22 y 56 meses del trasplante y otros 2 fallecieron con injerto funcionando por causas cardiovasculares a los 19 y 60 meses del seguimiento. Un paciente presentó una infección pulmonar a los 55 meses por nocardia y mycobacterium tuberculosis que respondió favorablemente al tratamiento médico. No evidenciamos el desarrollo de neoplasias durante el seguimiento, a excepción de un carcinoma espinocelular en un paciente tratado quirúrgicamente.

La evolución de los 3 receptores con episodios de rechazo agudo tardío fue mala, pues uno de ellos no tuvo buena respuesta inicial, otro perdió el injerto por

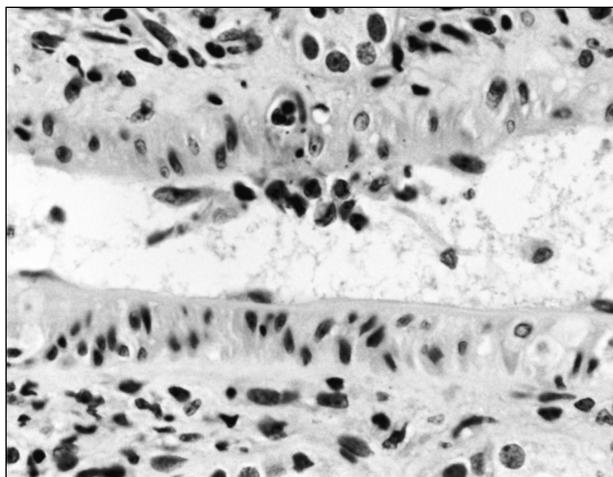


Fig. 1.—Rechazo agudo grado II (Banff). La pared arterial muestra edema con infiltrado linfocitario subintimal (H&E  $\times 20$ ).

rechazo crónico a los 55 meses y el tercero falleció con injerto funcionando a los 19 meses del seguimiento.

La función renal de los pacientes que tuvieron buena respuesta inicial al tratamiento se mantuvo a largo plazo, presentando una creatinina sérica de  $1,9 \pm 0,9$  mg/dl (rango 1,4-4,7 mg/dl) al final del seguimiento.

### Evolución comparativa de los pacientes tratados y no tratados con OKT3

La supervivencia actuarial del paciente e injerto en el grupo de los enfermos tratados con OKT3 fue del 91,5% y 83,7% a 1 año, y del 81,4% y 52% a los 5 años. En el grupo de los pacientes no tratados

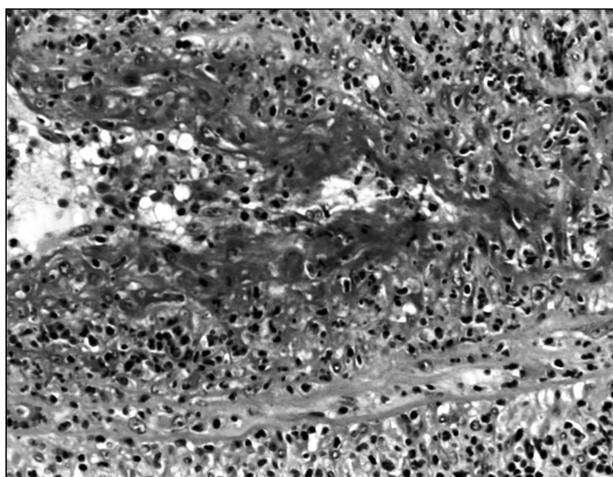


Fig. 2.—Rechazo agudo grado III (Banff). Afectación transmural de la pared arterial con marcada necrosis fibrinoide en la íntima e infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos (H&E  $\times 20$ ).

con OKT3, la supervivencia del paciente e injerto fue, al año de 95% y 92,5%, y a los 5 años del 90,2% y 80,2%. La supervivencia actuarial del injerto fue notablemente mayor ( $p = 0,005$ ) en el grupo no tratado (fig. 3), pero la del paciente fue similar en ambos grupos (fig. 4).

La incidencia de enfermedad por CMV fue superior en el grupo tratado que en el no tratado (tabla II). Por el contrario la incidencia de desórdenes linfoproliferativos, aunque fue superior en el grupo de los enfermos tratados con OKT3, su diferencia no fue significativa (tabla II). Así, 3 pacientes presentaron desórdenes proliferativos en el grupo no tratado. Ninguno de ellos había recibido tratamiento profiláctico con OKT3 y desarrollaron un linfoma gástrico, uno dérmico, y un linfoma tipo Hodking; frente al caso ya comentado de enfermedad linfoproliferativa difusa en el grupo tratado con OKT3.

**DISCUSION**

Todos nuestros pacientes recibieron la misma inmunosupresión básica y en todos se aplicó el mismo protocolo de actuación, lo que da una gran homogeneidad a la serie, siendo la única variable que diferenciaba su evolución la presencia de un rechazo agudo corticorresistente, y su consiguiente tratamiento con OKT3.

El diagnóstico de rechazo agudo corticorresistente en nuestros pacientes incluía la confirmación histológica de la presencia de un rechazo no controlado, pues en ocasiones, puede producirse una respuesta tardía al choque esteroideo por la existencia de un componente de necrosis tubular aguda<sup>10</sup>. Estos criterios diagnósticos son compartidos por otros autores<sup>5,6,11</sup>, dado que la falta de confirmación histológica podría invalidar los resultados.

La respuesta inicial al tratamiento fue buena, similar a la publicada en otras series<sup>3-6,12,13</sup>, pero 3 enfermos fallecieron en posible relación con el tratamiento. La enferma que desarrolló una enfermedad proliferativa difusa había recibido una dosis acumulada de OKT3 de 70 mg, dosis clásicamente referida como de riesgo para el desarrollo de linfomas<sup>14</sup>. Además esta paciente presentó una infección por CMV y por el virus de Epstein-Bar (EBV) que fue determinante en el desarrollo de su enfermedad<sup>15</sup>. Petrie y cols. describen también el desarrollo de 2 linfomas asociados a una infección por EBV en su serie<sup>6</sup>. En nuestra serie no evidenciamos una diferencia importante en la incidencia de linfomas entre los 2 grupos, a pesar del papel desencadenante atribuido al OKT3 en el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos<sup>14</sup>. Por otro lado, el desarrollo de encefalopatía en relación con el tratamiento con OKT3, ha sido descrito<sup>16</sup>, por lo que cabe relacionar la aparición de dicho cuadro en uno de nuestros pacientes con el tratamiento de rescate.

La incidencia de enfermedad por CMV en nuestra serie es similar<sup>17</sup> o inferior<sup>13</sup> a la referida en otras series, siendo una causa importante de mortalidad<sup>7,8,15</sup>. Su incidencia en el grupo tratado con OKT3 fue superior a la evidenciada en el grupo de pacientes no tratados. Esto podría indicar que el tratamiento con OKT3 favorece por sí mismo o a través del aumento global de la inmunosupresión administrada, el desarrollo de la enfermedad por CMV como ha sido ya previamente comunicado<sup>18</sup>. El fallecimiento de nuestro paciente por CMV se produjo en el período anterior al uso protocolizado profiláctico de ganciclovir y aciclovir. La utilidad del tratamiento profiláctico ha sido previamente comunicada<sup>6,19</sup>.

La aparición de un rechazo agudo tras la supresión del tratamiento con OKT3 es frecuente<sup>3,4,12,17,19</sup>, como en el caso de los 2 pacientes de nuestra

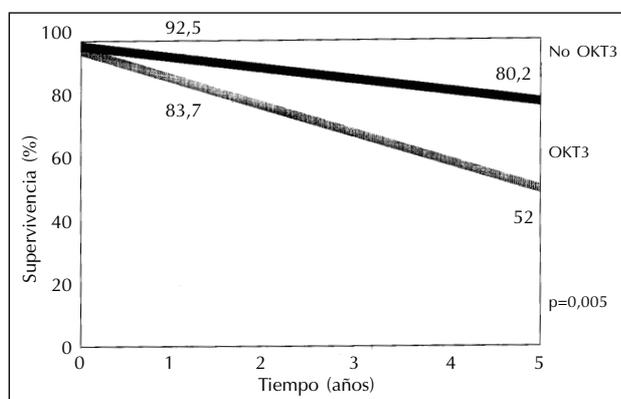


Fig. 3.—Supervivencia actuarial del injerto en el grupo de pacientes con y sin rechazo corticorresistente.

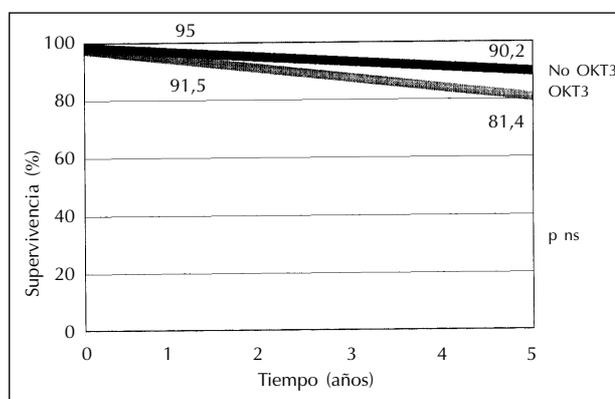


Fig. 4.—Supervivencia actuarial de los pacientes con y sin rechazo agudo corticorresistente.

serie, puede responder al tratamiento con dosis altas de esteroides<sup>3,12,19</sup>.

En los casos de rechazo agudo tardío, la eficacia del tratamiento con OKT3 es inferior<sup>17</sup>. De este modo, los únicos 3 pacientes de nuestra serie que presentaron el episodio de rechazo más de 6 meses después del trasplante, no tuvieron una buena evolución.

Existen pocos datos sobre la evolución a largo plazo de pacientes, en tratamiento que incluya ciclosporina, con rechazo agudo corticorresistente tratado con OKT3<sup>12,13,17</sup>. En nuestros pacientes dicha evolución fue buena, con una supervivencia actuarial del paciente a los 5 años de 81,4% y del injerto del 52%. Estos datos son superponibles a los publicados recientemente en un estudio multicéntrico español, que recoge una supervivencia de paciente e injerto a los 5 años del 81 y 47%, respectivamente<sup>13</sup>. En el mismo sentido, Kumano y cols. comunican una supervivencia del injerto en el mismo período del 50%, aunque su serie es sólo de 10 pacientes<sup>12</sup>. En sentido contrario se manifiestan Rone y cols., pues ninguno de los pacientes de su serie mantiene el injerto funcional a los 3 años<sup>17</sup>. Este grupo considera el rechazo corticorresistente como la falta de respuesta a esteroides, pero sin la confirmación histológica de rechazo agudo en evolución, lo que podría alterar los resultados<sup>10</sup>. Además, el porcentaje de enfermos tratados es inferior al nuestro, lo que podría indicar una mayor selectividad en el uso de OKT3. No obstante, la supervivencia actuarial del injerto al año, del 42%, era claramente inferior<sup>17</sup>, lo que sin duda condicionaría una mala evolución a largo plazo.

A pesar de los buenos resultados obtenidos a largo plazo, la supervivencia del injerto en nuestros pacientes con rechazo agudo corticorresistente, fue inferior a la de los pacientes que no desarrollaron rechazo agudo corticorresistente, lo que confirma que la presencia de rechazo agudo es un factor de mal pronóstico en la evolución a largo plazo del injerto<sup>20</sup>. Por el contrario, no evidenciamos ningún efecto perjudicial del rechazo corticorresistente y su tratamiento en la supervivencia de los pacientes.

La incidencia de neoplasias en nuestra serie fue sorprendentemente baja, dado el largo período de seguimiento y la importante inmunosupresión a la que fueron sometidos nuestros pacientes. Los 3 estudios con período de seguimiento superponibles al nuestro no aportan datos en este sentido, por lo que cabe suponer una incidencia baja<sup>12,13,17</sup>, aunque sin duda es necesario un seguimiento a más largo plazo para alcanzar conclusiones más sólidas.

En nuestra experiencia la evolución de los pacientes con rechazo agudo corticorresistente tratados con OKT3 no sólo es buena a corto plazo, sino también a largo plazo, aunque la supervivencia del in-

jerto es inferior de manera estadísticamente significativa a la de los pacientes que no presentaron un rechazo agudo corticorresistente en su evolución. El tratamiento con OKT3 favorece el desarrollo de la enfermedad por CMV, aunque esto no condiciona en nuestra experiencia, una peor supervivencia de estos pacientes frente a los no tratados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chatenoud ML, Ferran C, Legenche C, Thouard Y, Merite S, Reuter A, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P, Bach JF: In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroid. *Transplantation* 49: 697-702, 1990.
2. Vigerel P, Campos H, Lacombe M, Droz D, Goldstein G, Bach JF, Kreis H: Prophylactic use of OKT3 monoclonal antibody in cadaveric kidney recipients. Utilization of OKT as the sole immunosuppressive agent. *Transplantation* 41: 750-753, 1986.
3. Mochon M, Kaiser B, Palmar JA, Polinsky M, Flynn JT, Caputo GC, Baluarte HJ: Evaluation of OKT3 monoclonal antibody and antithymocyte globulin in the treatment of steroid-resistant acute allograft rejection in pediatric renal transplant. *Pediatr-Nephrol* 7: 259-262, 1993.
4. Uchida K, Namii Y, Tominaga Y, Haba T, Tanaka H, Ichimori T, Uemura O, Morozumi K, Hayashi S, Yokoyama J, Takagi H: OKT3 rescue therapy for 63 refractory rejections in 405 renal allografts. *Transplant Proc* 28: 1358-1359, 1996.
5. Thistlethwaite JR, Stuart JK, Mayes JT, Osama Gaber A, Stuart FP: Use of a brief steroid trial before initiating OKT3 therapy for renal allograft rejection. *Am J Kidney Dis* 11: 94-98, 1988.
6. Petrie JJB, Rigby RJ, Hawley CM, Suranyi MG, Whitby M, Wall D, Hardie IR: Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. *Transplantation* 59: 347-352, 1995.
7. Sollinger HW, Belzer FD, Deierhoi MH, Diethelm AG, Gonwa TA, Kauffman RS, Klintman GB, Mc Diarmid SV, Roberts J, Roshental JT, Tomlanovich SJ: RS-61443: Rescue therapy in refractory kidney transplant rejection. *Transplant Proc* 25: 698-699, 1993.
8. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, Smith D, Vivas CA, Scantlebury VP, Gritsch HA, Mc Cauley J, Randhawa P, Demetris AJ, Mc Michael J, Fung JJ, Starzl TE: Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection. Five-year experience. *Transplantation* 63: 223-228, 1997.
9. Solez K, Axelsen RA, Benedikson H, Burdik JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, Hayry P, Jennette C, Keown PA, Marcussen N, Mihatsch MJ, Morozumi K, Myers BD, Nast CC, Olsen S, Racusen LC, Ramos EL, Rosen S, Sachs DH, Salomon DR, Sanfilippo F, Verani R, Von Willebrand E, Yamaguchi Y: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44: 411-422, 1993.
10. Curtis JJ: Summary: use of OKT3 to treat acute rejection episodes. *Am J Kidney Dis* 11: 99-100, 1988.
11. Wiener Y, Nakhleh RE, Kupin WL, Lee M, Escobar FS, Venkat KK, Mozes MF: Clinical and renal histologic predictors of long-term outcome after OKT3 therapy for steroid-resistant rejection. *Transplant Proc* 27: 1014-1015, 1995.
12. Kumano K, Irie A, Mashino S, Endo T, Koshiba K: Long term efficacy of OKT3 for steroid-resistant acute rejection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 28: 1354-1355, 1996.

13. Oppenheimer F, Aménabar J, Sánchez J, Soldevila A, Torres A, Capdevila L, Cantarell C, Arias M, Escallada R: Estudio multicéntrico español de OKT3. Anticuerpos monoclonales OKT3 en el tratamiento del rechazo agudo: resultados a largo plazo. *Nefrología* 17 (Suppl. 2): 81, 1997.
14. Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarne R, Fisher IR: Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323: 1723-1728, 1990.
15. Franco A, Muñoz C, Aranda I, Cabezas A, Perdiguero M, Prados C: Immunological aspects of a case of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Am J Nephrol* 15: 137-141, 1995.
16. Shihab FS, Barry JM, Normal DJ: Encephalopathy following the use of OKT3 in renal allograft transplantation. *Transplant Proc* 25 (Suppl. 1): 31-34, 1993.
17. Rowe PA, Fan KS, Gardiner DS, MacPherson SG, Bradley JA, Rodger RSC, Junor BJR, Briggs JD: Long-term outcome of the use of OKT3 to treat steroid-resistant acute renal allograft rejection. *Transpl Int* 7: 278-283, 1994.
18. Hibbers PL, Toloff Rubin EN, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, Delmonico FL, Auchincloss H, Rubin RH: Cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 53: 68-72, 1992.
19. Kehinde EO, Feehally J, Siriven SD, Veitch PS, Bell PRF: Treatment of steroid resistant rejection following renal transplantation: Benefits and risk of OKT3 therapy. *Transplant Proc* 28: 1449-1450, 1996.
20. Teis RJ, Elkhammas EA, Henry ML, Davies EA, Salazar A, Ferguson RM: Acute rejection episodes: Best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Transplant Proc* 25: 901-902, 1993.