



Anticuerpos Monoclonales OKT3

Su uso en el Trasplante Renal Cadavérico

Primera Experiencia en Colombia

G. A. QUINTERO, M. D., FACS, SCC, M.O. PATIÑO, M. D., A. LATIFF, M. D., FACS, J. RAMIREZ, M. D., C.F. GARCIA, M. D.

Palabras claves: Trasplante renal, Rechazo, Linfocitos T, "Terapia de rescate", Inmunosupresores, Anticuerpos monoclonales OKT3.

Se presenta el caso de un paciente con trasplante renal cadavérico quien padeció dos episodios de rechazo, resistente a la metilprednisolona, y fue rescatado de perder el riñón mediante la utilización de los anticuerpos monoclonales OKT3, en forma exitosa. Primera experiencia en Colombia con el uso de OKT3.

INTRODUCCION

El anticuerpo ORTHOCLONE OKT3 es un anticuerpo monoclonal de origen murino de la IgG2a (1). Este anticuerpo reacciona contra una molécula de 20.000 daltons de la membrana celular de las células humanas de los linfocitos T que no se encuentra en otro tipo de membrana celular humana (1, 2). Esta molécula de 20.000 daltons parece jugar un papel importante en la función de las células T que se evidencia en las siguientes observaciones:

1. ORTHOCLONE OKT3 es un potente mitógeno *in vitro*, además de que su mitogenicidad se reduce marcadamente en presencia de suero humano (3).
2. ORTHOCLONE OKT3 *in vitro* bloquea la generación y función citotóxica de las células T, cualquiera que sea el blanco: los antígenos mayores de histocompatibilidad de la Clase I o II (4).
3. Las células T en las que el antígeno T3 ha sido modulado de la superficie, pierden su función (5).

Después de la administración *in vivo* de ORTHOCLONE OKT3, las células T circulantes son rápidamente eliminadas (6).

Los pacientes con trasplante de órganos generalmente presentan episodios de rechazo mediados por linfocitos T,

que pueden ser manejados en la mayoría de las veces con dosis adicionales de esteroides. Se sabe hoy en día que la célula blanco es la población de linfocitos T3. El uso de anticuerpos monoclonales contra esa célula tiene entonces aplicación en la prevención del rechazo o en la "terapia de rescate" de aquellos pacientes que han rechazado y no responden al tratamiento adicional con esteroides.

PRESENTACION DE UN CASO

Paciente de 24 años, con hipertensión arterial de 4 años de evolución, con diagnóstico de insuficiencia renal terminal, referido a nuestra Institución para trasplante renal.

Durante su infancia padeció de fiebre reumática y había recibido transfusiones de sangre en cuatro ocasiones.

Al ingreso, la hipertensión estaba controlada con captopril e isradipino, pero al examen físico se evidenció una retinopatía grado II/IV y reforzamiento del segundo ruido cardíaco en el foco pulmonar, a la auscultación.

Se le practicó una fístula arteriovenosa en el antebrazo izquierdo y se iniciaron sesiones de hemodiálisis.

Los exámenes de laboratorio previos y su evolución posterior se muestran en la Tabla 1.

El 31 de mayo de 1989 se le practicó trasplante renal de donante cadavérico. Este donante de múltiples órganos, era un hombre de 22 años, muerto en accidente de tránsito, de grupo sanguíneo idéntico.

La compatibilidad inmunológica se muestra en la Tabla 2.

El acto quirúrgico cursó sin complicaciones pero la perfusión del polo inferior del riñón trasplantado se realizó mal. Se efectuó biopsia intraoperatoria. El tiempo de isquemia fría fue de 12 horas (tiempo de permanencia en hielo); el tiempo de isquemia caliente (tiempo de per-

Doctores: Gustavo A. Quintero, María Olga Patiño, Alfonso Latiff, del Depto. de Cirugía; Jimeno Ramírez, del Depto. de Medicina Interna; Carlos Fernando García, del Serv. de Trasplante de Organos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D. E., Colombia.

Tabla 1. Evolución de los hallazgos bioquímicos, histológicos y del tratamiento en el paciente estudiado.

Día	Creatinina	Bun	K	Biopsia	Tratamiento
Pre-Trat.	6.0	60	4.5		
1	10.0	107	5.6		
6	11.0	115	5.8	Rechazo	MP x 1 g. x 3
10	6.9	70	5.0		
11	9.3	95	5.9	Rechazo	MP x 1 g. x 3
20	1.5	20	4.5	Resolución	Post-OKT3
30	2.4	25	5.0	Infección	Ganciclovir
120	1.3	18	4.7		

Creatinina y Bun en mg/dL. Potasio en mEq/L. MP: Metilprednisolona.

Tabla 2. Compatibilidad HLA-DR entre donante y receptor.

	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
Donante	A2, A9 (23)	B6, B35	2, 4
Receptor	A2, A1	B37, B35	3, 5

manencia fuera de hielo mientras se hacen las anastomosis vasculares y se perfunde), fue de 20 minutos, y el tiempo total de cirugía, de 1:30 h. El implante ureteral fue realizado con sutura continua en monofilamento absorbible 5/0 (PDS).

En el posoperatorio inmediato presentó una necrosis tubular aguda (NTA) con hipertensión arterial de difícil tratamiento. El esquema inmunosupresor administrado fue de triple terapia, como en todos nuestros casos de trasplante, que incluye ciclosporina (CyA), azatioprina y prednisona, utilizándose tardíamente la CyA en este caso, por la NTA; ésta fue tratada médicamente con buen resultado.

Al 6º día mantuvo elevadas las cifras de creatinina sin mostrar mejoría, por lo que se decidió practicar una biopsia renal ante la sospecha de rechazo, el cual fue comprobado. Se inició tratamiento con dosis adicionales de esteroides tipo metilprednisona, 1 g iv al día por 3 días, con lo cual mejoró su función renal sin normalización de los niveles de creatinina.

Al 11º día posoperatorio, súbitamente elevó de nuevo los niveles de creatinina, y otra biopsia renal practicada demostró la presencia de rechazo agudo tubulointerstitial moderado y vascular ligero, asociado a una NTA en fase de resolución. Se inicia un segundo curso de metilprednisona sin respuesta adecuada. Se consideró el rechazo

como metilprednisona-resistente por lo cual se inició terapia de rescate con anticuerpos monoclonales ORTHOCLONE OKT3 a dosis de 5 mg iv en un bolo al día por 7 días, sin complicaciones, con lo que se obtuvo absoluta mejoría de la función del injerto con niveles de creatinina de 1.5 mg/dL.

Un renograma practicado después del tratamiento demostró obstrucción ureteral, la cual se comprobó por ultrasonido que fue utilizado para colocarle una sonda de nefrostomía. La obstrucción ureteral fue ocasionada probablemente por isquemia del uréter.

La biopsia renal después de terminado el tratamiento con ORTHOCLONE OKT3, demostró la resolución completa del rechazo y el paciente fue dado de alta.

Una semana después ingresó con infección urinaria por *Klebsiella aosake* la cual se trató con quinolonas. Los picos febriles continuaron y se demostró leucopenia y nueva elevación de los niveles de creatinina. Una nueva biopsia renal no evidenció rechazo pero sí cambios compatibles con infección.

Dentro del estudio de la fiebre se practicó una placa de tórax que demostró la presencia de un infiltrado alveolar basal derecho con derrame. Ante la sospecha de infección por Citomegalovirus (CMV), se decidió practicar una broncoscopia con lavado bronquial; en la primera se evidenció una endobronquitis no purulenta y el segundo fue positivo para CMV. Se suspendió la prednisona y la azatioprina, se disminuyeron las dosis de CyA y se inició tratamiento con Ganciclovir, con lo cual se obtuvo resolución del problema patológico. Al paciente se le dio de alta por segunda vez.

El 16 de septiembre de 1989 se le practicó cirugía para reconstrucción del uréter, el cual estaba completamente fibrosado, cuya histología fue informada como inflamación

aguda y crónica con severa necrosis, tal vez producto de la isquemia por la desvascularización del polo inferior del riñón trasplantado, observada durante el implante. Se le practicó ureteropielostomía con el uréter propio del paciente, sin complicaciones.

Dieciocho meses después del trasplante, su vida es normal y el riñón funciona satisfactoriamente.

COMENTARIOS

Se presenta un caso de difícil tratamiento con complicaciones inherentes al trasplante renal, que presentó rechazo no tratable por el método convencional. De no existir la opción de tratamiento con ORTHOCLONE OKT3, seguramente este paciente hubiera perdido el riñón por rechazo.

Se demuestra la utilidad del uso de anticuerpos monoclonales OKT3 en la "terapia de rescate" en este tipo de pacientes, así como también las complicaciones infecciosas descritas con su uso.

La importancia del caso radica, además, en el hecho de que por primera vez se usaba este tipo de terapia en nuestro país.

ABSTRACT

We presented a case report of a cadaveric renal transplant patient who has two episodes of rejection metilprednisolone resistant and was successfully treated with monoclonal antibodies OKT3 as a rescue therapy. First experience in Colombia with the use of OKT3.

REFERENCIAS

1. Kung P C, Goldstein G, Reinherz E L, Schlosman S F: Monoclonal antibodies defining distinctive human T-cell surface antigen. *Science* 1979; 206: 347-9
2. Borer J, Prendiville M A, Tarhorst C: Complexity of human T-lymphocyte-specific cell surface antigen. *J. Immunol* 1982; 128: 1560-5
3. Van Wawe J P, D Mey Jr, Goossens G: A monoclonal anti-human T lymphocyte antibody with potent mitogenic properties. *J Immunol* 1980; 124: 2708-13
4. Cheng T W, Kung P C, Gingras S P, Goldstein G: Does OKT3 monoclonal antibodies react with an antigen-recognition structure on human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:1805
5. Chatenoud L, Baudrihaye M F, Kraus H, Goldstein G, Schindler J, Bach J F: Human *in vivo* antigenic modulation induced by the anti-T cell OKT3 monoclonal antibody. *Eur J Immunol* 1982; 12: 979-82
6. Miller R A, Maloney O G, Mckillop J, Levy R: *In vivo* effects of murine hybridoma monoclonal antibody in a patient with T-cell leukemia. *Blood* 1981; 58: 78-86

Importante

Antes de enviar los trabajos, se sugiere a los autores leer atentamente las normas aquí transcritas para su cabal cumplimiento a fin de evitar inconvenientes en la publicación de los mismos.