



Micofenolato mofetil y tos en pacientes pediátricos

J. Fijo y J. Martín Govantes

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Sr. Director:

El Micofenolato Mofetil (MMF) es un inmunosupresor que ha demostrado su eficacia y tolerancia en el trasplante renal, disminuyendo significativamente la incidencia de rechazos agudos^{1,2}.

La experiencia en su uso pediátrico es notablemente menor y no están establecidas las dosis óptimas³⁻⁶. En general, es bien tolerado, aunque se han descrito efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales (diarrea, náuseas) y hematológicos (leucopenia, anemia).

Nosotros hemos utilizado MMF en 36 pacientes pediátricos y hemos encontrado estos mismos efectos colaterales claramente relacionados con la dosis y niveles plasmáticos elevados. Pero, además, en 4 de ellos (11,1%), apareció una tos persistente, de carácter irritativo, que les alteraba la actividad y el sueño, en dos de ellos productiva con esputos claros. Eran 2 varones y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 6 y 14 años. Todos recibieron inmunosupresión con tacrolimus a dosis entre 0,15-0,20 mg/k/día, MMF a una dosis media de 26 mg/k/día (765 mg/m²/día) y dosis bajas de esteroides. Uno de los pacientes recibía un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina a dosis bajas, como antihipertensivo, desde años antes del trasplante, sin ningún efecto secundario.

A todos ellos les realizamos radiografía de tórax, cultivos de esputo y aspirado gástrico para bacilos ácido-alcohol resistente y hongos, antigenemia a CMV y serología a otros virus, siendo todas las pruebas negativas, y encontrando una clara mejoría, con desaparición de la sintomatología, a los pocos días de descender la dosis de MMF.

Los niveles plasmáticos de tacrolimus se mantuvieron entre 7 y 10 ng/mL y los de ácido micofenólico (MPA) predosis fueron entre 7 y 14,5 µg/mL. La disminución de la dosis y el descenso

de los niveles de MPA a rango terapéutico, entre 2-5 µg/mL^{7,8}, coincidió con la desaparición de la tos.

Sólo hemos encontrado una comunicación en la literatura, de Elli y cols., en la que se recoja este posible efecto del MMF⁹. Nosotros, como ellos, no tenemos evidencia de que esta medicación sea la responsable de esa alteración respiratoria, pero lo que sí es cierto, es que el cuadro clínico desapareció sólo tras la disminución —no hizo falta la suspensión— de la dosis de dicho medicamento.

Tras conocer los casos descritos por Gross¹⁰ y Morrisey¹¹, estamos de acuerdo con todos ellos en que los clínicos debemos estar alerta sobre la posibilidad de efectos respiratorios causados por este fármaco. Desde un punto de vista práctico, la aparición de tos, de causa no explicada, en el paciente trasplantado, debe hacernos comprobar la posible relación con sobredosis de MMF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
2. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1326, 1995.
3. Conley S, Tanney D, Mak R, Kin P, Alfrey E, Salvatierra O: Mycophenolate Mofetil (MMF) in children with renal transplants (Tx). Use as a primary immunosuppressant and as rescue for chronic rejection. Abstracts from the XVIth International Congress of the Transplantation Society. Barcelona, 1996.
4. Ettenger R, Warshaw B, Menster M, Potter D, Cohen A: Mycophenolate Mofetil (MMF) in Pediatric (Ped) renal transplantation (Tx): a report of the Ped MMF Study Group. *J Am Soc Nephrol* 6 (3): 1082, 1995 (abstract).
5. Ettenger R, Cohen A, Nast C, Moulton L, Marik J, Gales B: Mycophenolate Mofetil as maintenance immunosuppression in Pediatric Renal Transplantation. *Transplant Proc* 29: 340-341, 1997.
6. Weber LT, Schütz E, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Oellerich M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Mehls O, Armstrong VW, Tönshoff B and the German Study Group on Mycophenolate Mofetil (MMF) Therapy: Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and free MPA in paediatric renal

- transplant recipients - a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 4): 33-34, 1999.
7. Filler G, Lampe D, Mai I, Strehlau J, Ehrich JHH: Dosing of MMF in combination with tacrolimus for steroid-resistant vascular rejection in pediatric renal allografts. *Transpl Int* 11 (Supl. 1): S82-S85, 1998.
 8. Langman LJ, LeGatt DF, Halloran PF, Yatscoff RW: Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 62: 666-672, 1996.
 9. Elli A, Aroldi A, Montagnino G, Tarantino A, Ponticelli C: Mycophenolate Mofetil and cough. *Transplantation* 66: 409, 1998.
 10. Gross DC, Sasaki TM, Buick MK, Light JA: Acute respiratory failure and pulmonary fibrosis secondary to administration of Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 64: 1607-1609, 1997.
 11. Morrisey P, Gohh R, Madras P, Monaco AP: Pulmonary fibrosis secondary to administration of Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 65: 1414-1416, 1998.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

El ejemplar de Nefrología; Vol. XX. Suplemento 3. 2000, de título «La terapia renal sustitutiva en la frontera del siglo XXI», recoge las ponencias de la reunión que tuvo lugar en Madrid los días 4 a 6 de junio de 1999, con el mismo nombre.

El Comité Científico del acto y a su vez Editores del Suplemento, está formado por los siguientes doctores:

- Dr. Jesús Olivares. *Hospital General de Alicante (Servicio de Nefrología).*
- Dra. Elvira Fernández. *Hospital Arnau de Vilanova. Lérida (Servicio de Nefrología).*
- Dr. Rafael Selgas. *Hospital de la Princesa. Madrid (Servicio de Nefrología).*
- Dr. Francisco Valdés. *Hospital Juan Canalejo. La Coruña (Servicio de Nefrología).*
- Dr. Manuel Rivero. *Hospital Puerta del Mar. Cádiz (Servicio de Nefrología).*
- Dr. Dámaso Sanz. *Hospital Puerta de Hierro. Madrid (Servicio de Nefrología).*