



# Leucopenia en el trasplantado renal consecuencia de la interacción entre el micofenolato mofetil y el valganciclovir

M. J. Izquierdo, E. Rodrigo, M. A. de Cos\* y M. Arias

Servicio de Nefrología y \*Farmacología Clínica. H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

Sr. Editor:

Desde la introducción del Micofenolato Mofetil (MMF) en el tratamiento inmunosupresor de los trasplantados renales el número de rechazos ha disminuido. La infección por citomegalovirus (CMV) es frecuente en los primeros meses postrasplante. El uso del Valganciclovir (VGC) como tratamiento profiláctico ha reducido de forma considerable las complicaciones consecuentes a dicha infección<sup>1</sup>. De todos es conocida la leucopenia producida por ambos fármacos cuando se usan en el trasplante renal<sup>2</sup>, sin embargo poco se sabe del posible efecto potenciador que ambos ejercen, en cuanto a la hematotoxicidad, cuando se usan de forma conjunta. Describimos un caso de leucopenia severa posiblemente secundario a la interacción entre el MMF y el VGC así como al posible aumento de la biodisponibilidad a nivel medular de dichos fármacos cuando se usan de forma conjunta los primeros meses postrasplante renal, quedando descartada la infección por CMV.

Mujer de 27 años, 50 kg de peso, con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía tubulointersticial que recibió un trasplante renal de donante cadáver. El tratamiento inmunosupresor consistió en Prednisona, MMF (1 g/12 h) y Tacrolimus (2 g/12 h) además de VGC (450 mg/24 h) como profilaxis frente al CMV. Durante su seguimiento se objetiva una hemoglobina de 8,9 mg/dl por lo que se decide bajar las dosis de MMF a la mitad (1 g/12 h) y aumentar el VGC al doble (450 mg/12 h) ajustándolo a la función renal (Creatinina 1,7 mg/dl, MDRD de 71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En ese momento los leucocitos eran de 6.300  $\mu$ l.

Dos meses postrasplante ingresa por fiebre de 39° C, objetivándose una leucopenia de 1.000/  $\mu$ l (850 granulocitos/mm<sup>3</sup>), por lo que se decide suspender el MMF y sustituir el VGC por Ganciclovir (GC) endovenoso a 2,5 mg/kg/24 h (100 mg/24 h) cubriendo así una posible infección por CMV. La máxima leucopenia alcanzada fue de 900  $\mu$ l que se mantuvo durante tres días para luego ir ascendiendo progresivamente hasta 3.800/  $\mu$ l. La antigemia y serología para CMV fueron negativas, por lo que se suspendió el GC endovenoso y se reinició tratamiento con VGC a dosis profilácticas (450 mg/24 h). El urocultivo y hemocultivo resultaron ser positivos para E. Coli, por lo que con el diagnóstico de sepsis de origen urinario por E. Coli se inició tratamiento con cefuroxima quedando la paciente afebril.

Jean-Pierre Venetz, presenta recientemente su experiencia sobre 79 trasplantes renales (abril 2003-noviembre 2005). En 7,6% de los casos (6 pacientes) apareció agranulocitosis (< 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) probablemente secundaria a la asociación de MMF con VGC. En ese momento ninguno presentó infección por CMV. Todos ellos ocurrieron los 3 primeros meses postrasplante. La granulopenia se corrigió

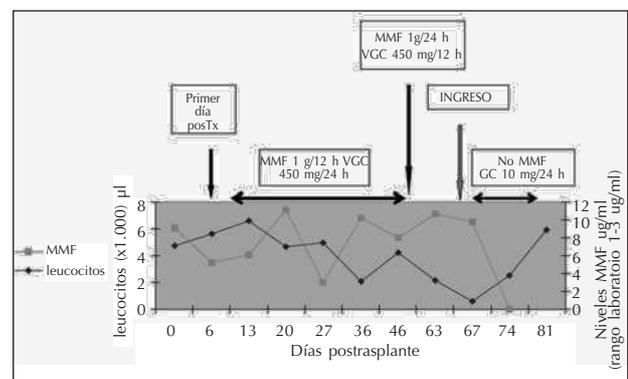


Fig. 1.—Evolución cronológica de los leucocitos con respecto a los niveles de MMF en sangre en los días posteriores al trasplante.

**Correspondencia:** María Jesús Izquierdo Ortiz  
Servicio de Nefrología  
HUM Valdecilla  
Avda. Valdecilla, s/n  
39008 Santander  
E-mail: maridetrespa@hotmail.com

tras suspender o reducir la dosis de MMF y/o VGC en 3 ó 7 días. Se presenta como un nuevo hallazgo clínico en el que la biodisponibilidad del MMF podría verse aumentada durante los primeros meses postrasplante así como producirse una posible interacción con el VGC<sup>3</sup>.

En la figura 1 quedan reflejados los cambios leucocitarios con respecto a los niveles de MMF. La cronología de los hechos no nos permite afirmar como causantes de la leucopenia al MMF o VGC por sí solos, sino más bien nos pone en alerta sobre un posible nuevo hallazgo clínico en el que el MMF puede potenciar el efecto antiviral del GC<sup>4</sup> descendiendo la dosis necesaria de éste a la mitad para llegar a producir el mismo efecto<sup>5</sup>, pudiendo ocurrir lo mismo en cuanto a toxicidad medular, siendo necesario por lo tanto en estos casos administrar la mitad de dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valganciclovir preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in high-risk seropositive solid-organ transplant recipients. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, San Juan R, Folgueira D, Andrés A, Delgado J, Meneu JC, Morales JM, Moreno-Elola A, Hernando S, Moreno-González E, Aguado JM. *Transplantation* 15; 82 (1): 30-5, 2006.
2. RS-61443- a phase I clinical trial and pilot rescue study. Sollinger HW, Deilerhoi MH, Belzer FO, Diethelman AG, Kauffman RS. *Transplantation* 53: 428, 1992.
3. Agranulocytosis in Kidney transplant recipients receiving Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil and Valganciclovir. Jean-Pierre Venetz, Oriol Manuel, Pascal Meylan, Manuel Pascual. Transplantation Center, CHUV, Lausanne, Switzerland.
4. *In vitro* potency of inhibition by antiviral drugs of hematopoietic progenitor colony formation correlates with exposure at hemotoxic levels in human immunodeficiency virus-positive humans. Dornsife RE, Averett DR. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 514, 1996.
5. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir *in vitro* and *in vivo*. Neyts J, Andrei G, De Clercq E. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 216, 1998.