



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos

Evaluation of neutropenia secondary to mycophenolate mofetil associated with valganciclovir in liver transplant patients

Alejandro Ferrer-Machín¹, Martín Vera-Cabrera¹, Inmaculada Plasencia-García¹, Antonia Moreno-García², Lina I. Pérez-Méndez³, Javier Merino-Alonso¹¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ³Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Autor para correspondencia

Alejandro Ferrer Machín
Ctra. Gral. del Rosario, 145
38010 Santa Cruz de Tenerife, España.Correo electrónico:
Alefermac1989@gmail.comRecibido el 17 de octubre de 2020;
aceptado el 15 de diciembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11571

Cómo citar este trabajo

Ferrer-Machín A, Vera-Cabrera M, Plasencia-García I, Moreno-García A, Pérez-Méndez LI, Merino-Alonso J. Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):77-81.

Resumen

Objetivo: Los fármacos inmunosupresores son necesarios para evitar o reducir el riesgo de rechazo de órganos trasplantados. La inmunosupresión generada puede dar lugar a que estos pacientes necesiten recibir antibióticos y antiviricos con los inmunosupresores para evitar el riesgo de infecciones. Esto ha generado un incremento de neutropenia en pacientes tratados conjuntamente con micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de neutropenia atribuible al tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos.

Método: Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes receptores de hígado entre 2012 y 2017 tratados con micofenolato de mofetilo o con la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir, con al menos 100 días de seguimiento postrasplante. Se excluyeron menores de 16 años y pacientes fallecidos durante el seguimiento. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para determinar la asociación del riesgo de neutropenia con el sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El riesgo relativo y los IC 95% se calcularon mediante los coeficientes de regresión logística.

Abstract

Objective: Immunosuppressive drugs are necessary to avoid or reduce the risk of rejection of transplanted organs. The immunosuppression generated may result in these patients needing antibiotics and antivirals to be prescribed to them in conjunction with their immunosuppressants to avoid the risk of infection. This has generated an increase in neutropenia in patients treated with mycophenolate mofetil in combination with valganciclovir. The purpose of this study is to estimate the risk of neutropenia attributable to combination treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir in patients with a transplanted liver.

Method: This is a retrospective cohort study. It included patients who received a liver transplant between 2012 and 2017 and who were treated with mycophenolate mofetil or with a combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir. Minimum follow-up was 100 days post-transplantation. Children under 16 years of age and patients who died during follow-up were excluded. Binary logistic regression analysis was used to determine the association of neutropenia with sex, age, diabetes, creatinine at baseline and at discharge, and concomitant treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir. Relative risk and 95% CI were calculated using logistic regression coefficients.

PALABRAS CLAVE

Micofenolato de mofetilo; Valganciclovir; Neutropenia; Trasplante hepático.

KEYWORDS

Mycophenolate mofetil; Valganciclovir; Neutropenia; Liver transplant.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Resultados: Un total de 144 pacientes fueron analizados, 87 se trataron con micofenolato de mofetilo y 57 recibieron conjuntamente micofenolato de mofetilo y valganciclovir, observándose un riesgo de neutropenia del 37%, IC 95% [29-45]. Este riesgo fue significativamente mayor en pacientes que recibieron la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir (56%) respecto a los tratados solo con micofenolato de mofetilo (24%), $p = 0,001$. El análisis de regresión logística binaria reveló que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir se asociaba a un mayor riesgo de neutropenia: riesgo relativo = 4,97, IC 95% [2,25-11,00].

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir aumenta el riesgo de neutropenia en pacientes trasplantados hepáticos.

Introducción

El trasplante hepático es una opción terapéutica que ha permitido a los pacientes con enfermedades hepáticas progresivas e irreversibles alargar su esperanza de vida con una calidad de vida satisfactoria. Existen múltiples causas que pueden generar la disfunción irreversible de este órgano, entre las que destacan la cirrosis alcohólica (30%), la cirrosis causada por el virus de la hepatitis C (23%) y el hepatocarcinoma (21%).

Los inicios del trasplante hepático se remontan al año 1963, cuando el Dr. Starzl realizó el primer trasplante hepático en humanos. No obstante, en sus inicios la supervivencia de estos pacientes era muy corta, como consecuencia de la dificultad y falta de experiencia en este proceso quirúrgico y de la instauración inadecuada de un tratamiento inmunosupresor que evitase el rechazo de los hígados trasplantados. Sin embargo, en los años 80, gracias al descubrimiento de la ciclosporina se generó un incremento a largo plazo de la supervivencia de estos pacientes².

La posterior aparición de nuevos inmunosupresores supuso una revolución en el mundo de los trasplantes, convirtiéndose en el grupo de fármacos clave para el éxito terapéutico de la intervención. Esto, unido a la mejora de los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico y selección de candidatos de trasplante, ha logrado en la actualidad la obtención de unas tasas de supervivencia de los trasplantados hepáticos al año, a los 5 y a los 10 años que se sitúan en el 85%, el 72%, y el 61%, respectivamente³.

La terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados consta habitualmente de la combinación de tres fármacos: un corticoide, un inhibidor de la calcineurina, siendo de elección el tacrólimus, y un inhibidor de la proliferación, el micofenolato de mofetilo (MMF). Como consecuencia de la inmunosupresión generada por estos fármacos, estos pacientes presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones, por lo que es habitual la prescripción de diferentes antibióticos y antivíricos en régimen de profilaxis o tratamiento en combinación con los fármacos inmunosupresores. Existiendo, por ello, la posibilidad de que se generen, además de las propias de los medicamentos inmunosupresores, la aparición de reacciones adversas provocadas por la interacción de los diferentes medicamentos⁴.

Uno de los antivirales más empleados en los pacientes trasplantados es el valganciclovir (VGC). Se trata de un profármaco del ganciclovir que se administra por vía oral empleado para el tratamiento o profilaxis de infecciones por citomegalovirus y que presenta entre sus reacciones adversas la neutropenia, al igual que el MMF⁵.

En los últimos años, se ha observado un incremento de neutropenias en aquellos pacientes que recibían concomitantemente VGC y MMF^{5,9}. Se presupone que este riesgo aumente también en pacientes trasplantados de hígado que usen concomitantemente estos dos fármacos, siendo esta nuestra hipótesis. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es estimar el riesgo de desarrollar neutropenia atribuible al tratamiento concomitante de MMF y VGC en pacientes trasplantados hepáticos.

Métodos

Estudio observacional de cohorte retrospectiva en un hospital de tercer nivel asistencial. Se incluyeron pacientes receptores de hígado que fueron tratados con MMF o con la combinación de MMF y VGC entre 2012 y 2017, con al menos 100 días de seguimiento postrasplante.

El ámbito de nuestro estudio es un hospital de tercer nivel de asistencia sanitaria en Tenerife. Se trata del hospital de referencia de trasplante hepático de Canarias.

Results: 144 patients were analyzed, 87 were treated with mycophenolate mofetil and 57 received mycophenolate mofetil and valganciclovir together. An overall risk of neutropenia of 37% [95% CI (29-45)] was observed. The risk was significantly higher in patients who received the combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir (56%) than in those treated with mycophenolate mofetil alone (24%), $p = 0.001$. Binary logistic-regression analysis revealed that concomitant use of mycophenolate mofetil with valganciclovir was associated with an increased risk of neutropenia: Relative risk = 4.97, 95% CI [2.25-11.00].

Conclusions: Our study shows that concomitant use of mycophenolate mofetil and valganciclovir increases the risk of neutropenia in patients with a transplanted liver.

Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 16 años que fueron sometidos a trasplante hepático en el periodo de diciembre de 2012 hasta junio de 2017. Se excluyeron los menores de 16 años y los pacientes fallecidos durante el tiempo de seguimiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el desarrollo del evento o hasta la finalización del periodo de estudio.

Realizamos retrospectivamente una recogida de datos clínicos y analíticos, a través historia clínica informatizada, en pacientes receptores de hígado que fueron tratados con MMF y VGC durante el periodo de estudio según práctica clínica habitual.

La terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados de hígado al alta, según el protocolo del hospital, consta habitualmente de la combinación de tres fármacos: un corticoide, un inhibidor de la calcineurina, siendo de elección el tacrólimus, y un inhibidor de la proliferación, el MMF. La dosis estándar de MMF es 2 g/día, repartidos en dos dosis de 1 g, aunque podría incrementarse hasta los 3 g/día. En caso de toxicidad hematológica (fundamentalmente leucopenia) o de otro tipo, puede ser necesario disminuir la dosis e incluso suspender el tratamiento, lo que es obligado cuando el recuento de neutrófilos es menor de 1.300/ μ l. En el caso de la toxicidad gastrointestinal puede ser suficiente con fraccionar la dosis (500 mg/6 h) en primer lugar, o con su disminución. Siempre que se pueda se empleará la vía oral.

La dosis recomendada de VGC como profilaxis para el citomegalovirus en el caso de pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido (hígado), es de 900 mg de VGC una vez al día, siempre que presenten un filtrado glomerular > 60 ml/min, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante (bajo riesgo) o 200 días postrasplante (alto riesgo).

Las variables principales de nuestro estudio son:

- Tratamiento combinado (factor de exposición): variable dicotómica en la cual se identifica si se usó el MMF solo o en combinación con el VGC.
- Neutropenia (variable respuesta): variable dicotómica en la cual se mide si se produjo o no neutropenia. Se consideró como neutropenia un valor inferior a $1,5 \times 10^3/\mu$ l¹⁰.

Las covariables de nuestro estudio son:

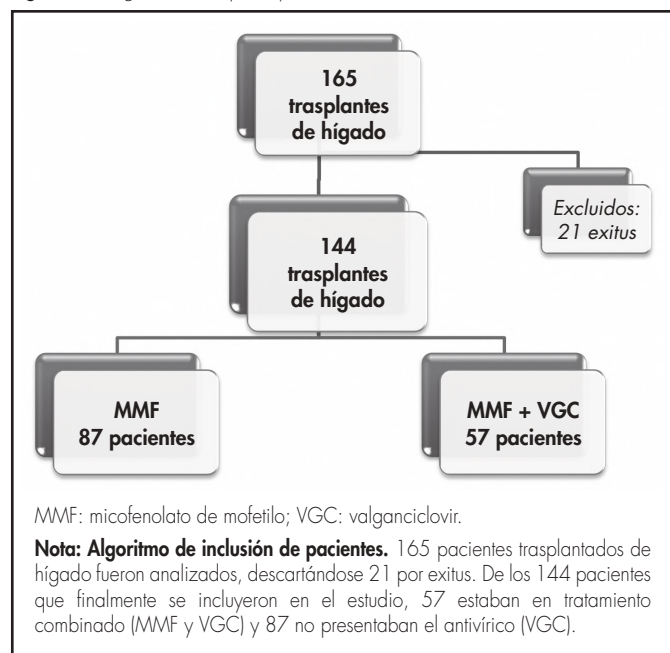
- Parámetros demográficos: edad, sexo.
- Creatinina basal (antes del trasplante hepático) y al alta del episodio.
- Presencia de hipertensión arterial y diabetes.
- Aclaramiento basal (antes del trasplante hepático) y al alta del episodio: los datos se calcularon según la fórmula de Cockcroft-Gault.

Assumiendo una prevalencia de exposición del 40%, riesgo en no expuestos del 28% y riesgo de expuestos del 42%, se estima un tamaño muestral de 375 pacientes (150 expuestos y 225 no expuestos), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y una potencia del 80%^{8,9}.

Se realizó un análisis descriptivo inicial a través de la media \pm desviación estándar (DE) o mediana y recorrido intercuartílico [P25-P75] para las variables numéricas, o el porcentaje (%) para las cualitativas.

El riesgo de neutropenia se estimó con un IC 95%. Todas las pruebas de contraste de hipótesis fueron bilaterales, para un nivel de significación del 5%, mediante chi-cuadrado de Pearson para las variables nominales, U de Mann-Whitney para las ordinales y no paramétricas y el test de T-student para variables de distribución normal. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para determinar la asociación del riesgo de neutropenia con

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

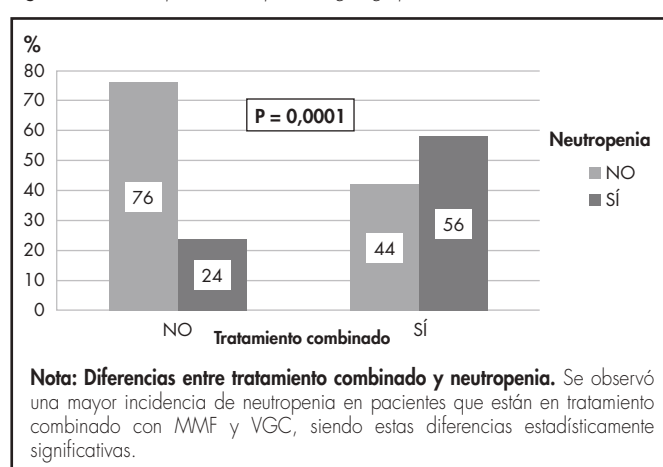


las variables sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de MMF y VGC. El riesgo relativo (RR) y los IC 95% se calcularon mediante los coeficientes de regresión logística.

Los análisis se realizaron mediante los programas EPIDAT (versión 3.0, Consellería de Sanidad de Xunta de Galicia y la Organización Panamericana de la Salud, OPS-OMS) y el programa estadístico SPSS/PC (versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc, Chicago, IL).

Este estudio cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio. Por ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) ha emitido un dictamen favorable para la realización de dicho estudio observacional en el siguiente centro.

Figura 2. Porcentaje de neutropenia según grupos de tratamiento.



Resultados

Se realizaron 165 trasplantes hepáticos entre 2012 y 2017, de los cuales se excluyeron 21 por éxitus, analizando finalmente una muestra de 144 pacientes (Figura 1).

Las causas del trasplante hepático fueron: cirrosis hepática (113), cirrosis biliar (10), hepatitis autoinmune (10), otros (11). Dentro de las cirrosis hepáticas, la etiología más frecuente es: alcohólica (36%), virus de la hepatitis C (19%) y combinada (13%).

De todos los pacientes, 99 (69%) tuvieron que abandonar el tratamiento con MMF. Las causas por las que se abandonó el tratamiento fueron: neutropenia (54%), cambio a biterapia inmunosupresora por criterio médico (15%), tumor (10%) y otras causas (21%).

Las características de la población de estudio se resumen en la tabla 1.

De los 144 pacientes, 87 no recibieron VGC y 57 recibieron el tratamiento de manera conjunta (MMF + VGC). El tiempo hasta neutropenia fue menor en los pacientes que estaban en tratamiento combinado, $p = 0,001$.

Del total de pacientes, el 37% (IC 95% = 29-45) desarrolló neutropenia durante el periodo de seguimiento. De los que estaban en tratamiento combinado (MMF + VGC), el 56% desarrolló neutropenia, frente al 24% que presentaron los pacientes a los que no se les asoció ambos fármacos (Figura 2).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Variables	MMF + VGC (N = 57)	MMF (N = 87)	p
Sexo			
Hombre	45 (79%)	61 (70%)	0,04
Mujer	12 (21%)	26 (30%)	
Edad (años)	54	58	0,423
Hipertensión arterial			
Sí	9 (16%)	18 (21%)	0,461
No	48 (84%)	69 (79%)	
Diabetes			
Sí	19 (33%)	29 (33%)	0,999
No	38 (67%)	58 (67%)	
Creatinina basal (mg/dl)	0,98	0,94	0,805
Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	80 ± 29	79 ± 28	0,944
Creatinina al alta (mg/dl)	0,93	0,90	0,924
Aclaramiento de creatinina al alta (ml/min)	85 ± 29	82 ± 25	0,512
Tiempo hasta neutropenia (días)	113	351	0,001
Neutropenia	32 (56%)	25 (24%)	0,0001

MMF: micofenolato de mofetilo; VGC: valganciclovir.

Tabla 2. Variables del estudio ajustadas por un modelo de regresión logística binaria

Variable	RR	IC 95%	P
Sexo (Mujer)	3,13	1,24-7,21	0,016
MMF + VGC	4,97	2,25-11,00	0,0001
Diabetes	1,02	0,43-2,31	0,968
Edad	0,98	0,94-1,02	0,237
Creatinina basal	0,99	0,98-1,01	0,437
Creatinina al alta	1,01	0,99-1,03	0,328

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MMF: micofenolato de mofetil; VGC: valganciclovir.

Se realizó un análisis multivariado ajustado por las variables sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de MMF y VGC para observar su asociación con el riesgo de neutropenia. El modelo de regresión logística binaria confirmó que el riesgo de neutropenia estaba asociado al sexo del paciente y al empleo conjunto de MMF y VGC. Concretamente, se observó que con el uso concomitante de MMF y VGC había 4,97 veces más riesgo de desarrollar neutropenia con respecto a no asociar estos fármacos (RR: 4,97; IC 95%: 2,25-11,00). En cuanto al sexo, se observó que las mujeres tenían un 3,13 veces más probabilidades de presentar neutropenia en comparación con los varones (RR: 3,13; IC 95%: 1,24-7,21) (Tabla 2).

Discusión

El aumento del riesgo de neutropenia con el uso concomitante de MMF y VGC ha sido descrito en estudios previos^{5,9}. Sin embargo, a diferencia del estudio de Molina *et al.*, en este caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de estos dos fármacos y el desarrollo de neutropenia. La discordancia en los resultados puede deberse a la diferencia en la edad de los pacientes, que en nuestro estudio fue mayor (54 ± 10 años) en comparación con el estudio de Molina *et al.* (49,7 ± 12,7 años). Otro factor que diferencia ambos estudios fue la dosis de VGC usada como profilaxis, que en el estudio de Molina *et al.* fue de 1.440 mg/24 h de media, mientras que en el nuestro fue de 900 mg/24 h.

En los estudios de Brum⁶ *et al.* y Zafrani *et al.*⁸ se observa un incremento de la neutropenia en pacientes con uso concomitante de MMF y VGC en pacientes con trasplante renal. Cabría esperar el mismo comportamiento en los pacientes trasplantados de hígado como los incluidos en nuestro estudio.

Nuestro estudio muestra que el uso conjunto de MMF y VGC aumenta el riesgo de neutropenia en pacientes trasplantados de hígado, lo que puede incrementar la incidencia de infecciones¹¹. Esto es particularmente importante en pacientes trasplantados, ya que la aparición de una infección puede provocar la pérdida del órgano¹². El conocimiento de la interacción entre estos dos fármacos por parte de los especialistas puede hacer que se tomen medidas para prevenirlo, como podría ser una reducción de dosis de VGC^{6,13,14}, la sustitución de MMF por otro inmunosupresor¹⁵ o la suspensión/reducción de MMF con el reajuste de los demás inmunosupresores.

Existen estudios en los que se habla sobre las posibles soluciones para reducir la neutropenia^{13,16}. En el estudio de Savvidaki *et al.* proponen la sustitución de MMF por everólimus, un inmunosupresor con mecanismo de acción distinto (inhibidor selectivo de mTOR), y que se asoció a un menor riesgo de neutropenia. Por otro lado, en los estudios de Imamura *et al.*, Halim *et al.* y Kalil *et al.* concluyeron que bajas dosis de VGC (450 mg/24 h) eran igual

de eficaces para prevenir la infección de citomegalovirus que dosis altas (900 mg/24 h) y además se asociaba a una menor incidencia de neutropenia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ninguno de estos estudios era específico de pacientes con trasplante hepático.

Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio de cohorte retrospectiva, entre las que destacamos el sesgo de selección. Esto se debe a que al inicio de este tipo de estudios el evento ya había ocurrido en la mayoría de los participantes y esto pudo influir en la probabilidad de participación en el estudio. Otra de las limitaciones es que los pacientes estaban en tratamiento concomitante con múltiples fármacos, lo que pudo haber influido en el desarrollo de neutropenia. Además, no se analizaron variables como etiología, índice de masa corporal (IMC) y episodios de rechazo. Por último, hay que destacar que el tamaño de la muestra no es el adecuado para conseguir la potencia estimada al inicio del estudio.

Son necesarias futuras investigaciones con estudios aleatorizados para poder demostrar nuestra hipótesis. Sería preciso establecer qué intervención terapéutica se consideraría más eficaz y segura para intentar reducir la aparición de neutropenia, especialmente en pacientes que reciben MMF y VGC: reducción de dosis o duración de VGC, o bien la reducción de dosis de MMF, con o sin modificación del resto del tratamiento inmunosupresor. Esto debe demostrar, además, que no modifica la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor y de la profilaxis frente al citomegalovirus.

Por último, cabe destacar la mayor incidencia de neutropenia en mujeres, acontecimiento que se observó para el cual no existe bibliografía previa. Este suceso debería ser constatado en investigaciones futuras con estudios bien diseñados.

En conclusión, nuestro estudio nos muestra que la incidencia de neutropenia en pacientes trasplantados de hígado es del 37% (IC 95%: 29-45), siendo mayor en pacientes que usan concomitantemente MMF y VGC (56% versus 24%; p = 0,001). Por lo tanto, se demuestra que el uso concomitante de MMF y VGC aumenta el riesgo de neutropenia (RR: 4,97; IC 95%: 2,25-11,00). Además, se observó que el sexo femenino podría influir en la aparición de neutropenia (RR: 3,13; IC 95%: 1,24-7,21).

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Presentación en congresos

Este trabajo ha sido previamente presentado al 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aportación a la literatura científica

En este manuscrito se muestra que el uso concomitante de micofenolato de mofetil y valganciclovir aumenta el riesgo de neutropenia en nuestra población de pacientes trasplantados hepáticos. Este hecho ya ha sido estudiado en pacientes con trasplante renal pero no en receptores hepáticos. La neutropenia es una reacción adversa característica de los dos fármacos estudiados; el estudio demuestra que existe un efecto sinérgico cuando se usan en combinación.

Los fármacos implicados son de manejo común en los pacientes que han requerido un trasplante hepático y conocer el riesgo de padecer neutropenia puede influir en la práctica clínica de los profesionales implicados en el posterior manejo del paciente.

Bibliografía

- Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, Fabregat Prous J, *et al.* Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(8):337-47. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.036
- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3164

3. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, *et al.* Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int.* 2015;9(3):461-70. DOI: 10.1007/s12072-014-9577-x
4. Serrano Aulló MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.009
5. Molina Pérez E, Fernández Castroagudín J, Seijo Ríos S, Mera Calviño J, Tomé Martínez de Rituerto S, Otero Antón E, *et al.* Valganciclovir-induced leukopenia in liver transplant recipients: influence of concomitant use of mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2009;41(3):1047-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.02.033
6. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, *et al.* Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008;40(3):752-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.048
7. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, *et al.* Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-20. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
8. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, *et al.* Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1816-25. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02699.x
9. Royer B, Zanetta G, Bérard M, Davani S, Tanter Y, Riffe G, *et al.* A neutropenia suggesting an interaction between valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Clin Transplant.* 2003;17(2):158-61. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2003.00052.x
10. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.010
11. Clairoux S, Fournier M, Amiel J, Tremblay M, Vinh D, *et al.* Risk Factors, Rejection and Infections Associated with Neutropenia in Solid Organ Transplantation: A Retrospective Study [abstract]. *Am J Transplant.* 2013 [consultado 22/03/2020];13(suppl 5). Disponible en: <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/risk-factors-rejection-and-infections-associated-with-neutropenia-in-solid-organ-transplantation-a-retrospective-study/>
12. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, *et al.* A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1320-6. DOI: 10.1093/cid/ciy682
13. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
14. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
15. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, *et al.* Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J.* 2012;53(3):199-201. DOI: 10.1536/ihj.53.199
16. Savvidaki E, Kazakopoulos P, Papachristou E, Karavias D, Zavvos V, Voliotis G, *et al.* Replacement of mycophenolate acid with everolimus in patients who became neutropenic after renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(1):31-6. DOI: 10.6002/ect.2013.0109