

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

Resumen de la Evidencia: Medicamentos Fuera de Indicación de ficha técnica

REMFI-Nº 12 (Micofenolato de mofetilo. Prevención del rechazo de trasplante de córnea)

INFORMACIÓN IMPORTANTE.

Los resúmenes REMFI son documentos de consulta cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUÍA, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del [Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.](#)

INTRODUCCIÓN/PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y actualización de guías y protocolos locales, sobre la utilización del inmunosupresor micofenolato de mofetilo para la indicación de prevención de rechazo en pacientes trasplantados de córnea.

2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE MICOFENOLATO DE MOFETILO (MMF)¹

MICOFENOLATO DE MOFETILO: Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)	
Presentaciones	Micofenolato de mofetilo 250 mg, 100 cápsulas Micofenolato de mofetilo 250 mg 300 cápsulas Micofenolato de mofetilo 500 mg, 50 comprimidos recubiertos con película Micofenolato de mofetilo 500 mg, 150 comprimidos recubiertos con película Micofenolato de mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 4 viales Micofenolato de mofetilo 1 gr./5 ml. polvo para suspensión oral, 1 frasco 110 g.
Indicaciones autorizadas en España	MMF en combinación con ciclosporina y corticoides está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alotéxico renal, cardíaco o hepático.

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

Farmacocinètica	Tras la administració oral e intravenosa el micofenolato experimenta una metabolització ràpida y completa a MPA su metabolito activo. La actividad inmunosupresora del MMF está correlacionada con la concentración de MPA. El micofenolato mofetilo es el éster 2 –morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato –deshidrogenasa, inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN, por ello tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B que en otras células.
Posología	<p>En <u>trasplante renal</u>, la dosis recomendada en adultos es de 1 g. administrado 2 veces al día (dosis diaria total = 2 gr.), en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) se ajustará la dosis en función de la superficie corporal administrando 600 mg./m² en dos veces/día y un máximo de 2 gr./día. Es necesario tener una superficie corporal mínima de 1,5 m² y tener más de dos años. Los trasplantados renales con insuficiencia renal crónica grave no deben recibir dosis superiores a 1gr./ 2 veces al día. Si presentan insuficiencia hepática grave no precisan ajuste de dosis. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA por lo que no es necesario disminuir dosis o interrumpir el tratamiento con MMF.</p> <p>En <u>trasplante hepático y cardíaco</u>, la dosis recomendada es de 1,5 mg., 2 veces al día (dosis diaria total = 3 gr.). En niños no existen datos.</p>
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico, lactancia, embarazo.
Principales interacciones	<p>Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.</p> <p>Aciclovir y ganciclovir: Son fármacos que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular, cuando está deteriorada la función renal puede elevarse la concentración de ambas sustancias. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes.</p> <p>Lo mismo ocurre con probenecid u otras sustancias con secreción tubular renal que pueden ver modificadas su concentración plasmática.</p> <p>Los antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, así como la colestiramina, los medicamentos que interfieren en la circulación enterohepática y la rifampicina, pueden reducir la eficacia del MMF.</p> <p>Los anticonceptivos orales no se vieron modificados por la administración simultánea del MMF y no se ha establecido el balance beneficio/riesgo del micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus.</p> <p>Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse a pacientes con respuesta inmune deteriorada y la respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.</p>
Efectos adversos principales	<p><u>Muy frecuentes</u> (≥1/10): sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster, leucopenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas.</p> <p><u>Frecuentes</u> (≥1/100 a <1/10): Infecciones e infestaciones, cáncer cutáneo y tumor benigno de la piel.</p> <p>Pancitopenia, leucocitosis, trastornos metabólicos y de la nutrición, trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, trastornos vasculares, respiratorios, gastrointestinales, hepatobiliares, trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo, artralgias, alteración renal y trastornos generales: astenia, malestar general, escalofríos ...</p> <p><u>Característicos</u>: frecuentes (hiperplasia gingival, colitis por citomegalovirus,</p>

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

	<p>pancreatitis. No conocemos frecuencia: infecciones graves con riesgo para la vida, agranulocitosis, neutropenia, aplasia eritrocitaria pura, casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, reacciones de hipersensibilidad, trastornos congénitos y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</p>
--	--

En general, para cualquier inmunosupresor (incluidos los glucocorticoides) los efectos adversos son dependientes de la dosis y de la duración.

Son contraindicaciones y precauciones comunes a todos los inmunosupresores (incluidos los glucocorticoides) las siguientes situaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes. Administración conjunta de vacunas atenuadas de organismos vivos. Pacientes que están recibiendo otros inmunosupresores o radioterapia.

3.- SITUACIÓN ACTUAL DE MMF PARA EL RECHAZO DEL TRASPLANTE DE CÓRNEA EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Entre enero y diciembre de 2013 sobre un total de 8024 solicitudes, se registraron 37 solicitudes de visado de inspección de inmunosupresores para el trasplante de cornea con micofenolato de mofetilo.

4.- PROBLEMA DE SALUD

Aproximadamente un 30% de los trasplantes de córnea presentan al menos un episodio de rechazo. El 90% de los trasplantes de bajo riesgo son exitosos, mientras que tan solo lo son un 30% de los de riesgo moderado o alto. Asimismo, sabemos que el rechazo irreversible sigue siendo la causa más frecuente de fracaso del injerto, el cual se ha convertido en la indicación más frecuente de trasplante en muchas series². Existen varios factores que hacen de la cornea un tejido especialmente privilegiado desde el punto de vista inmunológico, pero quizás lo más importante es la ausencia, en condiciones fisiológicas, de vasos sanguíneos y linfáticos².

El rechazo se trata de un proceso inmunológico que provoca un daño reversible o irreversible en el tejido corneal trasplantado y que es la consecuencia de la secuencias de respuestas inmunes complejas que comprende el reconocimiento de los antígenos de histocompatibilidad del tejido donante por parte del sistema inmunitario del huésped.

Existen varios métodos de prevención del rechazo, al igual que en otras áreas de trasplante, se puede actuar en algunas estrategias sobre tres niveles:

- Reducir la carga antigénica donante
- Minimizar la incompatibilidad huésped- donante
- Suprimir en lo posible, la respuesta inmune del huésped.

La respuesta inmune del huésped se deprime mediante el uso de inmunosupresores, fundamentalmente esteroides, los cuales constituyen la herramienta principal en el tratamiento del rechazo establecido. Los esteroides, administrados principalmente por vía tópica, poseen un mecanismo de acción bien conocido que incluye la inhibición de la vascularización del injerto. Cuando se utilizan en administración sistémica, reducen adicionalmente el número de células T circulantes e inhiben su proliferación.

El papel de los inmunosupresores no esteroideos en la prevención del rechazo del trasplante de cornea en pacientes de alto riesgo no puede hipervalorarse con los datos clínicos disponibles en la actualidad. De hecho, la mayor parte de ellos actúan en las fases tempranas de la sensibilización antigénica y, por lo tanto, deberían ser solo útiles en las fases iniciales del rechazo³.

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

Como consecuencia de los avances en las últimas décadas de la técnica de trasplante de córnea (o queratoplastia), los resultados son mejores en muchos pacientes. No obstante, aunque el éxito del trasplante en el primer año está en torno al 90%, la supervivencia del mismo a largo plazo es sustancialmente más baja (60% a los 10 años)⁷.

La causa más frecuente del fracaso del trasplante corneal es el rechazo del injerto. Precisamente para la prevención del rechazo del injerto se vienen utilizando diferentes medicamentos (administrados tanto por vía tópica como sistémica) con más o menos experiencia de uso e incluso muchos de ellos fuera de la indicación de la ficha técnica.

Algunos de estos medicamentos son: principalmente inmunosupresores e inmunomoduladores (corticoides, ciclosporina A, tacrolimus, everolimus, micofenolato de mofetilo, rapamicina y sirolimus), pero también otros nuevos agentes (como bevacizumab, basiliximab y daclizumab).

Los agentes inmunosupresores más empleados para la prevención y también el tratamiento del rechazo del trasplante de córnea son los corticosteroides^{2,7}.

Se han clasificado en función del riesgo de fracaso del injerto previsto antes de intervención (trasplante) en 3 grupos (ALTO, MEDIO y BAJO). A efectos del tratamiento postoperatorio únicamente se tienen en cuenta los de riesgo ALTO y MEDIO a los que se les administran inmunosupresores orales.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO DE FRACASO DEL INJERTO

ALTO RIESGO:

- Retrasplante
- Queratitis herpética
- Causticación corneal severa
- Causticación por radiaciones
- Disgenesias del polo anterior (Rieger)
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Pénfigo
- Epitelización de cámara anterior
- Queratitis neuroparalíticas

RIESGO MEDIO:

- Queratopatía edematosa
- Distrofias corneales
- Queratopatía bacteriana
- Queratitis seca moderada
- Trasplante previo en el ojo contralateral

Actualmente, también se usan inmunomoduladores (como ciclosporina, tacrolimus y micofenolato)^{5,6}

La inmunosupresión sistémica con micofenolato de mofetilo en seis meses es relativamente bien tolerada y mejora rechazo de injerto libre supervivencia en queratoplastia de alto riesgo, incluso en el largo plazo⁴.

Tratamiento postoperatorio en pacientes de riesgo medio y alto de fracaso del injerto: Micofenolato de mofetilo 2 comprimidos de 500 mg cada 12 horas^{4,6}.

Será necesario monitorizar los niveles plasmáticos de micofenolato en sangre en el caso de fracaso terapéutico o eventos adversos⁷

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

Para evaluar los signos de rechazo se emplearán los criterios de Khodadoust⁸:

- edema corneal
- precipitados queráticos
- aparición de neovasos
- línea de Khodadoust

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Evidencia del uso de inmunosupresores en la prevención del rechazo de trasplante de córnea

Actualmente en base a la evidencia científica existente es difícil establecer conclusiones clínicas útiles respecto al tratamiento inmunosupresor en la prevención del rechazo del trasplante de córnea.

El MMF puede reducir las reacciones inmunes en el rechazo de riesgo medio y alto de la queratoplastia penetrante. Sin embargo, debido a la falta de grandes ensayos clínicos, la evidencia permanece débil, la calidad de las evidencias son calificadas de muy bajas a moderadas⁶.

La falta de conclusiones útiles es debida al pequeño número de ensayos controlados aleatorios (además se trata de ensayos con diferentes diseño, en poblaciones pequeñas y con frecuencia a corto plazo), a que no existen pruebas claras de un beneficio para ninguno de los fármacos inmunosupresores usados más comúnmente (micofenolato de mofetilo, tacrolimus y ciclosporina A como monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin otras terapias).

Resumen de la evidencia del uso de MMF en la prevención del rechazo de trasplante de córnea²⁻⁷

Por ahora la evidencia científica de la eficacia y seguridad de los inmunosupresores en la prevención y el tratamiento del rechazo de trasplante de córnea es débil (faltan ensayos clínicos aleatorizados controlados, con adecuado tamaño muestral y a más largo plazo y además los ensayos publicados muestran que los inmunosupresores reducen la reacción inmunológica pero los efectos sobre la supervivencia del trasplante no están claros).

- MMF es efectivo en monoterapia o asociado a corticoides en la reducción de la reacción inmunológica del rechazo del injerto de queratoplastias.
- Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes se deben clasificar en función del riesgo de fracaso del injerto.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La inmunosupresión sistémica con micofenolato de mofetilo es bien tolerada, mejora el rechazo de injerto en queratoplastia de alto riesgo y en el tratamiento postoperatorio de riesgo medio y alto.

La decisión de instaurar un tratamiento inmunosupresor depende de la predicción individual al riesgo de rechazo.

Antes de la intervención (trasplante), se tiene en cuenta el riesgo de fracaso del injerto, ALTO, MEDIO y BAJO para la administración de inmunosupresores.

A efectos del tratamiento postoperatorio únicamente se tienen en cuenta los de riesgo ALTO y MEDIO a los que se les administran inmunosupresores orales.

2.- POSOLOGÍA

Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros y administrarse con alimentos.
Dosis: Micofenolato de mofetilo: 500 mg administrado 2 veces al día (dosis diaria total = 1 g).

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

Se aconseja el mantenimiento del tratamiento durante al menos un año en los casos documentados de rechazo.

PRECAUCIONES

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix *in situ*. También aumenta el riesgo de infecciones.

CONTROLES y SEGUIMIENTO A REALIZAR

Control analítico hematológico
Pruebas de infección
Pruebas de función renal.

4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

CONDICIONES PARA EL VISADO DE MICOFENOLATO DE MOFETILO:

Las prescripciones iniciales y sucesivas las deberá realizar el facultativo especialista en oftalmología, la prescripción pasa al médico inspector de servicios sanitarios, quien verificará que se ajusta a los criterios contenidos en el presente documento previamente a su visado.
El control del paciente corresponde al especialista en oftalmología.

En el informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a inspección se deben documentar los siguientes datos:

1. Diagnóstico (prevención de rechazo de trasplante de córnea o estado de trasplante cornea).
2. Si procede riesgo de rechazo (alto o medio) y evolución clínica (anamnesis), constando posibles brotes y tratamientos previos.
3. Si se pretende utilizar micofenolato de mofetilo en monoterapia o asociados con corticoides u otros inmunosupresores-inmunomoduladores.

La prescripción debe efectuarse en MPRE-ABUCASIS indicando cualquiera de estos dos diagnósticos:

- o Código CIE-9: 11.6 Trasplante de cornea. (Prevención de rechazo de trasplante de córnea)
- o Código CIE-9: V42.5 Cornea sustituida por trasplante. (Estado de trasplante cornea)

Tras el visado, el paciente podrá retirar sus medicamentos en la oficina de farmacia, con el régimen de financiación que le corresponda.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica Cellcept®. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:375-96.
3. Bali S, Sachdev R, Sinha R, Sharma N. Corneal graft rejection: a review of literatura and recent advances. *WebmedCentral Ophthalmology* 2010,1(11):WMC001199.
4. Birnbaum F, Mayweg S, Reis A, Böhringer D, Seitz B, Engelmann K, Reinhard T. Mycophenolate mofetil following penetrating highrisk keratoplasty: long-term results of a prospectives, randomised, multicentre

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

- study. *Eye* 2009;23:2063-2070.
5. Wei X, Chen XM, Wang L, Song JP, Deng YP. Effects of immunosuppressants after penetrating keratoplasty: meta-análisis of randomized controlled trials. *J Int Ophthalmol*. 2011;4(5):529-536.
 6. Sinha R, Tinwala SI, Shekhar H, Titiyal JS. Immunosuppressive agents: role in corneal graft rejection. *J Clin Ophthalmol Res*. 2013;1(2):128-133.
 7. Hurtado Sarrio M, Duch-Samper A, Cisneros-Lanuza A, Arteaga FJ, Menezo JL and Diaz-Llopis M. Immunosuppression with mycophenolate mofetil after penetrating keratoplasty: our clinical experience. *Journal of emmetropia* 2010;1:187-191.
 8. Khodadoust AA, Silverstein AM: Transplantation and rejection of individual Cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol* 8:180--95, 1969
 9. Bertelmann y col. (*Ophthalmologica* 2010;224:38-41)

ANEXO: FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Sinha y colaboradores, en una revisión sobre el papel de los inmunosupresores en la prevención del rechazo de trasplante de córnea, encontraron las siguientes publicaciones:

Birnbaum y col. (*Transplantation* 2005;79:964-8) analizaron los resultados a largo plazo de 417 queratoplastias de alto riesgo tratados con inmunosupresores sistémicos (ciclosporina A o micofenolato). La supervivencia libre de rechazo después de un año fue del 75% en el grupo tratado con ciclosporina y del 89% en el grupo de micofenolato y a los 3 años, 60% en el grupo de ciclosporina y 72% en el de micofenolato ($p = 0,03$ en la prueba de Kaplan-Meyer. La supervivencia de trasplante claro/limpio después del año y de los tres años fue del 92 y del 77% para el grupo con ciclosporina y del 96 y 87% para el grupo con micofenolato, respectivamente. El grupo de pacientes tratados con micofenolato presentó menos efectos secundarios que el grupo de tratados con ciclosporina. Y los efectos adversos atribuidos a ambos inmunosupresores fueron reversibles.

Birnbaum y col. (*Eye* 2009;23:2063-70) también estudiaron la eficacia y la seguridad de micofenolato de mofetilo en la prevención del rechazo del injerto y en la mejoría de la supervivencia de trasplante claro tras una queratoplastia de alto riesgo. Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento con corticoides tópicos y orales. En el grupo de micofenolato (57 pacientes) ocurrieron seis rechazos reversibles y dos irreversibles y en el grupo control (41 pacientes), cinco reversibles y siete irreversibles. El análisis Kaplan-Meyer reveló una supervivencia libre de reacción inmune tras un tiempo de seguimiento medio del 83% en el grupo de micofenolato y del 64,5% en el grupo control ($p = 0,044$). El fracaso del injerto tuvo lugar en 10 pacientes del grupo tratado con micofenolato (dos de ellos debidos a rechazo) y en nueve de los pacientes del grupo control (siete debidos a rechazo). La inmunosupresión sistémica con micofenolato hasta los 6 meses fue relativamente bien tolerada y mejoró la supervivencia del injerto libre de rechazo tras la queratoplastia de alto riesgo y de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo. 36 (63%) de los 57 pacientes del grupo de MMF experimentaron efectos adversos (fundamentalmente infecciones, leucopenia, anemia, trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, hiperlipemia, hiperglucemia y elevación de las enzimas hepáticas; también hubo dos cánceres y dos de ellos, abandonaron el tratamiento debido a ello).

Bertelmann y col. (*Ophthalmologica* 2010;224:38-41) evaluaron la eficacia y la seguridad de MMF aplicado tópicamente para la prevención del rechazo del injerto de córnea en un modelo experimental de queratoplastia. El tiempo de supervivencia medio en los injertos del grupo tratado con MMF fue de 12 días, de 14,3 días en el grupo tratado con un vehículo y de 13,3 días en el grupo no tratado. Así, las curvas de supervivencia de los tres grupos no difirieron significativamente.

Chatel y colaboradores (*Am J Ophthalmol* 2010;150:179-84) estudiaron la eficacia y la seguridad del tratamiento sistémico combinado con sirolimus y micofenolato como profilaxis del rechazo de trasplante alogénico después de una queratoplastia penetrante en seis pacientes con alto riesgo de rechazo. El tratamiento fue con MMF oral en combinación con sirolimus durante un año y sirolimus sólo por otros dos

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

años más. Hubo episodios de rechazo en tres pacientes y en uno de ellos terminó en un fracaso del injerto. De los seis pacientes, cinco permanecieron limpios al final del seguimiento. En una paciente hubo que suspender el tratamiento con MMF debido a hepatotoxicidad.⁵

Wei X y colaboradores efectuaron un metanálisis de siete ensayos clínicos aleatorizados y controlados al objeto de evaluar la efectividad de los inmunosupresores en la prevención del rechazo del injerto corneal alogénico tras queratoplastia de alto riesgo y queratoplastia de riesgo "normal". En la comparación de MMF vs. placebo, se halló que MMF reduciría significativamente las reacciones inmunes (RR = 1,08, IC95% 0,95-1,21), pero no tenía efecto en la supervivencia de injerto limpio (RR = 1,11, IC95% 0,90-1,35). MMF frente a ciclosporina mostró unos efectos similares en cuanto a estas dos variables (RR = 1,11, IC95% 0,90-1,35 y RR = 1,48, IC95% 0,56-3,93, respectivamente). Del mismo modo, tacrolimus y corticoides presentaron efectos similares (RR = 0,32, IC95% 0,02-6,21 y RR = 1,00, IC95% 0,88-1,14, respectivamente). No hubo efectos secundarios relacionados con la medicación. Concluyeron que: MMF podría reducir las reacciones inmunes en ambos tipos de pacientes sometidos a queratoplastia penetrante (con riesgo normal y con riesgo alto de rechazo). Ciclosporina y tacrolimus mostraron efectos similares al MMF. Sin embargo, debido a la falta de ensayos clínicos con un número suficiente de pacientes, la evidencia al respecto es débil.⁶

Hurtado-Sarrió y col. realizaron un estudio retrospectivo a 32 meses de seguimiento en 99 pacientes sometidos a queratoplastia (59 tratados con MMF oral a dosis de 2 g/día durante 12-24 y 40 pacientes controles). Todos los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos y corticoides tópicos. Hubo un 22,5% de rechazo del injerto en el grupo de MMF frente al 11,9% del grupo control. MMF resultó disminuir en un 77,7% la probabilidad de rechazo del injerto en cualquiera de los cuatro niveles de riesgo en que se clasificó a los pacientes (odds ratio ajustada = 0,22, p = 0,0023), y más aún en el nivel de riesgo más alto.⁷