



Incidencia de rechazo a trasplante de córnea por grupos de pronóstico

Manuel Sánchez-Cornejo,* Patricia Muñoz-Ibarra,*

Dulce Milagros Razo-Blanco-Hernández,** Virgilio Lima-Gómez,*,** Olga Albores-Montes,***
Juan Ricardo Mendoza-Contreras,*** José Adrián Rojas Dosal****

RESUMEN

Introducción. El trasplante de córnea es el aloinjerto más frecuente, su tasa de éxito varía de acuerdo con la enfermedad por la cual se realiza. Se identificó la incidencia de rechazo a injerto en pacientes sometidos a queratoplastia penetrante, según el grupo de pronóstico de rechazo, para poder estimar el efecto de nuevas intervenciones dirigidas a mejorar el resultado quirúrgico.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y abierto en el Hospital Juárez de México entre enero 2003 y noviembre 2006: se incluyeron ojos transplantados por cualquier enfermedad, con seguimiento de un año, de cualquier género y edad, que se asignaron a uno de los cuatro grupos pronóstico. Se identificó la incidencia de rechazo y de rechazo sin remisión al final del seguimiento por grupo; el análisis se realizó mediante proporciones e intervalos de confianza de 95%. **Resultados.** 102 ojos de pacientes entre cuatro y 90 años (media 43.4 D.E. ± 21.50): 38 del grupo 1, 49 del 2, nueve del 3 y seis del 4; 23 ojos tenían diagnóstico de rechazo previo (22.5%). 51 ojos presentaron rechazo (50%), en 28 no remitió (27.5%) al cabo de un año de seguimiento. La incidencia fue 55.2% en el grupo 1, 44.8% en el 2, 44.4% en el 3 y 66.7% en el 4. El antecedente de rechazo preoperatorio no modificó la incidencia. **Discusión.** La proporción de rechazo fue alta en los grupos considerados con mejor pronóstico. Aunque hubo remisiones, deben identificarse las condicionantes de esta incidencia inesperadamente alta.

Palabras clave: Pronóstico, queratoplastia penetrante, rechazo, trasplante de córnea.

ABSTRACT

Introduction. Corneal transplant is the most common allograft; its success rate depends on the preexisting corneal disease. The incidence of graft rejection in patients who underwent penetrating keratoplasty, according to the prognosis related group, in order to estimate the effect of interventions aimed at improving surgical results. **Materiasl and methods.** An observational, retrospective, longitudinal, analytic and open study was conducted in a general Hospital from Mexico City January 2003 and November 2006; we included eyes that had a penetrating keratoplasty with any preoperative diagnosis, with one year follow up, any gender or age, and assigned them to one of the four prognosis groups. The rejection incidence was identified, as well as the rate of rejection without involution at the end of follow up for each group; the analysis was done with rates and 95% confidence intervals. **Results.** 102 eyes of patients aged 4-90 years (mean 43.4 S.D. ± 21.50) 38 of group 1, 49 of group 2, 9 of group 3 and 6 of group 4. 23 eyes had a preoperative diagnosis of graft rejection (22.5%), 51 eyes had a rejection (50%), which did not disappear after one year in 28 eyes (27.5%). The incidence was 55.2% for group 1, 44.8% for 2, 44.4% for 3 and 66.7% for 4. A preoperative history of rejection did not change the incidence. **Discussion.** The rejection rate was high in the groups considered to have with better prognosis. Although most of the rejections reverted, the conditions that lead to this highly unexpected incidence should be identified.

Key words: Corneal transplant, penetrating keratoplasty, prognosis, rejection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de córnea se ha realizado durante más de 100 años, y se considera un procedimiento seguro y efecti-

vo, aunque requiere una preparación costosa del tejido y de gastos y vigilancia considerables pre y postoperatorios;¹ el trasplante de córnea se ha convertido en el aloinjerto más frecuente.²

Cada capa de la córnea puede enfermarse o dañarse y causar la opacidad irreversible y pérdida de la agudeza visual.³ En el ojo con trasplante de córnea esto lleva a la presentación de rechazo por afección de diferentes estructuras corneales.

* Servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México.
** División de Investigación, Hospital Juárez de México.
**** Médico interno de pregrado, Universidad Justo Sierra.
**** Director General, Hospital Juárez de México.



Se refiere que el porcentaje de rechazo anual es alrededor de 10%.⁴ Se ha demostrado que la sobrevida del trasplante corneal aumenta al aumentar la edad del receptor sugiriendo cambios inmunológicos sistémicos importantes.⁵

Se refiere que actualmente la queratoplastia penetrante presenta 90% de éxito global en la mantención de su transparencia, en los grupos con condiciones óptimas de trasplante; cuando se trasplanta una córnea a un ojo que ya ha tenido un rechazo de injerto, o que presenta vascularización del estroma corneal, la probabilidad que el trasplante sea exitoso disminuye a 65%, en un intervalo de tres años.⁶

El pronóstico de un injerto corneal depende de muchas variables: ubicación periférica o central de la enfermedad por la cual se indica el trasplante, presencia y magnitud de vascularización, actividad infecciosa o inflamatoria, las características preoperatorias del segmento anterior y la presencia de glaucoma, adelgazamiento corneal, formación de descematocele, enfermedades en la superficie ocular, ojo seco, quemaduras por álcali, etc.⁶⁻¹⁰ Es por ello que se emplea una clasificación para poder estimar el pronóstico de transparencia del injerto, después de la queratoplastia penetrante (Cuadro 1).

Aunque diversas series nacionales han evaluado las características del rechazo a trasplante de córnea, el pronóstico del injerto se establece con base en características anatómicas y de acuerdo con grupos de diagnóstico que se considera comparten un pronóstico similar. Sin embargo, existen situaciones clínicas que podrían representar un riesgo diferente al determinado por los grupos de pronóstico, y

que requieren una evaluación adicional en nuestra población.

Estas características podrían modificar la incidencia de rechazo en nuestra población y también la efectividad del manejo perioperatorio, por lo cual es indispensable identificar la incidencia de rechazo en nuestra población, con la finalidad de disponer de un punto de partida para evaluar el riesgo de rechazo que implica la existencia de características particulares.

Se realizó un estudio para identificar la incidencia de rechazo a trasplante de córnea en general y por grupo de pronóstico en nuestra población, y estimar la incidencia que podría presentarse en poblaciones similares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y abierto. La población accesible fueron los pacientes operados entre enero del 2003 y noviembre del 2006 en un hospital de la Ciudad de México; se realizó un muestreo secuencial, no aleatorizado, determinado por tiempo, en el que se evaluaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Se incluyeron pacientes sometidos a trasplante de córnea por cualquier enfermedad que contaran con seguimiento de un año, de cualquier género y edad. Se excluyeron los pacientes en quienes no se pudo determinar el diagnóstico preoperatorio para asignarlos a un grupo de pronóstico y los pacientes con falla primaria de injerto.

Cuadro 1. Grupos de pronóstico en trasplante de córnea.

Grupo	Diagnóstico	Morfología	Pronóstico
1	Queratocono central o paracentral, cicatriz inactiva o granular, distrofia central de Fuchs, rechazo a injerto temprano.	Adelgazamiento corneal avascular central, cicatrices, o edema alrededor de un área de tejido sano.	Excelente, 90% o mejor
2	Distrofia de Fuchs avanzada, queratopatía bulosa por pseudofaquia, queratopatía bulosa por afaquia, queratitis por herpes simple inactivo, distrofia macular.	Lesiones que se extienden totalmente parcialmente a la periferia con una adecuada superficie, y vascularización media a moderada.	Muy bueno, 80% 90%
3	Queratitis bacteriana activa, queratitis por herpes simple activo, distrofias congénitas endoteliales hereditarias, queratitis fúngica activa, quemaduras químicas leves a moderadas, queratitis sicca.	Adelgazamiento corneal extremo, perforaciones, descemetoceles periféricos, enfermedades activas.	Bueno, 50% 80%
4	Quemaduras químicas severas, quemaduras oculares por radiación, pénfigo, síndrome Stevens Johnson, enfermedad neuroparalítica congénita, glaucoma epitelial, síndromes de clivaje, múltiples fallas a injertos.	Tejido fibrovascular severo de córnea y conjuntiva por isquemia, obliteración de la cámara anterior.	Pobre, 0 50%



En cada paciente se registró la edad, sexo, diagnóstico previo, diagnóstico de rechazo en cualquier momento del seguimiento, y estado de la córnea al final de un año del trasplante. Según el diagnóstico preoperatorio, cada ojo se asignó a uno de los diferentes grupos de pronóstico (Cuadro 1).

Adicionalmente se identificaron los ojos con diagnóstico preoperatorio de rechazo a trasplante de cornea.

La variable en estudio fue el rechazo a trasplante de cornea. La definición operativa fue el registro en el expediente de diagnóstico de rechazo; se trató de una variable cualitativa nominal, cuya unidad de medición fue presente o ausente.

Se identificó la incidencia de rechazo durante el primer año en toda la muestra y en cada grupo de pronóstico, y se calcularon intervalos de confianza (I.C.) de 95%. Posteriormente se identificó la proporción de los ojos con rechazo que presentaron remisión del mismo y sus intervalos de confianza de 95% en el total de la muestra y por grupo de pronóstico.

Se determinó la proporción de ojos respecto al total en que no remitió el rechazo al final del periodo de seguimiento, para cada grupo y para toda la muestra; se calcularon también I.C. de 95%.

Finalmente se comparó la incidencia de rechazo entre pacientes con y sin antecedente preoperatorio de rechazo mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. Se consideró significativa a una $p < 0.05$.

El estudio fue autorizado por las comisiones de Investigación y Ética en Investigación del hospital donde se realizó.

RESULTADOS

Se evaluaron 102 ojos transplantados, correspondientes a pacientes entre cuatro y 90 años (media 43.73, desviación estándar [D.E.] ± 21.31). Cuarenta y seis correspondieron al sexo femenino (49%, I.C. 95% 39.30 a 58.70).

Treinta y ocho ojos pertenecían grupo 1 (37.3%, I.C. 95% 27.91 a 46.69), 49 al grupo 2 (48%, I.C. 95% 38.30 a 57.70), nueve al grupo 3 (8.8%, I.C. 95% 3.30 a 14.30) y seis al grupo 4 (5.9%, I.C. 95% 1.33 a 14.30). Veintitrés ojos tenían el diagnóstico de rechazo previo a la cirugía (22.5%, I.C. 95% 14.40 a 30.60).

Cincuenta y un ojos presentaron rechazo al trasplante de cornea (50%, I.C. 95% 40.30 a 59.70), el tipo de rechazo se muestra en el cuadro 2, la proporción de rechazo por grupo de pronóstico se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 2. Tipo de rechazo en la muestra ($n = 102$).

Tipo de rechazo	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Sin rechazo	51	50.0	40.30 a 59.70
Rechazo no especificado	12	11.7	5.46 a 17.94
Endotelial	29	28.5	19.74 a 37.17
Epitelial	7	6.9	1.98 a 11.82
Subepitelial	3	2.9	0 a 6.16

Cuadro 3. Incidencia de rechazo por grupo de pronóstico en la muestra.

Grupo	Ojos con rechazo	Incidencia de rechazo (%)	Intervalo de confianza 95%
1 ($n = 38$)	21	55.2	39.39 a 71.01
2 ($n = 49$)	22	44.8	30.39 a 58.72
3 ($n = 9$)	4	44.4	11.94 a 76.86
4 ($n = 6$)	4	66.7	28.99 a 100
Total	51	50.0	40.30 a 59.70

Cuadro 4. Remisión de rechazo a trasplante por grupo de pronóstico, al año de seguimiento.

Grupo	Rechazo (n)	Remisión (%)	IC 95%
1	21	16	57.99 a 94.41
2	22	4	2.08 a 34.32
3	4	2	1 a 99.0
4	4	1	0 a 67.44
Total	51	23	31.44 a 58.76

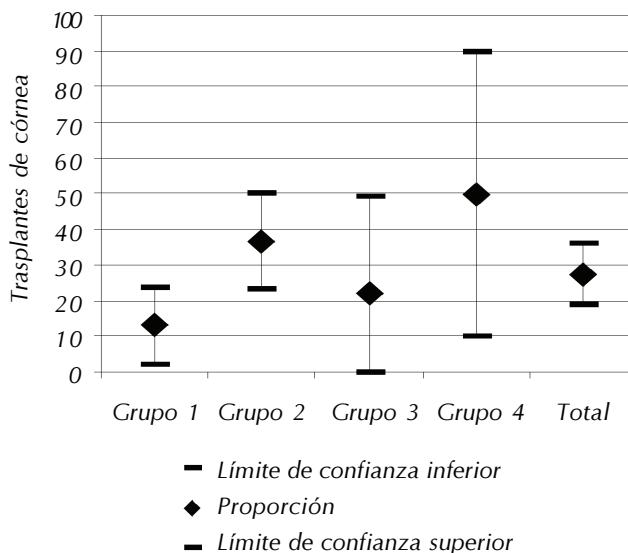


Figura 1. Rechazo no reversible en trasplante de cornea, por grupo de pronóstico.

Entre los ojos con rechazo ($n = 50$), 23 presentaron remisión y el injerto estaba transparente al finalizar el seguimiento de un año (45.1%, I.C. 95% 31.31 a 56.74). La proporción de remisión por grupo de pronóstico se muestra en el cuadro 4.

En 28 ojos (27.5% del total, I.C. 95% 18.83 a 36.17) el rechazo no remitió al cabo de un año de seguimiento. La proporción e I.C. 95% de rechazo irreversible por grupo se presentan en la figura 1.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de rechazo de ningún grupo, ni cuando se consideró el antecedente de rechazo previo a la cirugía ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN

La frecuencia de rechazo fue superior a la esperada, especialmente si se considera que la mayor proporción de los ojos evaluados correspondió a los grupos 1 y 2.

Tradicionalmente la evaluación del pronóstico del trasplante se realiza en base a la evolución histórica de los resultados, mediante la determinación de la transparencia de los injertos al finalizar los períodos de seguimiento (1, 3, 5 años). Si se considera exclusivamente la transparencia del injerto al finalizar un año, el rechazo correspondería en nuestra serie a 22.5%, proporción más parecida a la reportada por diversas series que no provienen de los países más desarrollados.¹¹

El motivo de analizar la incidencia de rechazo durante todo el periodo de seguimiento y no únicamente el resultado al final del mismo fue contar con un parámetro de referencia para esti-

mar la eficacia de las intervenciones destinadas a modificar la aparición de la complicación posterior a esta cirugía.

Llama la atención que aún para los grupos cuyo pronóstico esperado es bueno, la incidencia de rechazo, independientemente de si hubo o no remisión del mismo fue alta. Ello hace necesario identificar en forma longitudinal el efecto de características que podrían no considerarse en la evaluación tradicional, pero que tengan impacto sobre el estado inmune de los ojos, independientemente del grupo de pronóstico al que pertenecen.

Se desconoce el efecto en nuestra población que tiene la aparición de un rechazo corneal que remite con el tratamiento, sobre el pronóstico de sobrevida del injerto a largo plazo; es de notar que no abunda la literatura sobre estos episodios intermedios de rechazo ni sobre su efecto en etapas posteriores a su remisión.

Adicionalmente sería conveniente identificar si el tipo de rechazo tiene un valor predictivo, lo cual permitiría establecer estrategias de vigilancia para prevenir la aparición de un evento no reversible. Para la población estudiada es indispensable identificar tanto las condiciones oculares que se asociaron con el rechazo, como las características inmunológicas que puede favorecer su aparición.

El contar con una cifra adecuada sobre la incidencia de rechazo en nuestra población, facilitará la estimación del tamaño de muestra suficiente para evaluar adecuadamente los tratamientos enfocados a reducirla ya que existen diferencias, de acuerdo con el país que reporta la serie^{12,13} y el tipo de hospital donde se efectúan los trasplantes,^{14,15} que no necesariamente son aplicables a nuestro medio.

La incidencia de rechazo a trasplante de córnea fue del 50% (IC 95% 40.30 a 59.70); la proporción de rechazo fue alta en los grupos considerados con mejor pronóstico (grupo 1 55.2% y grupo 2 44.8%), y similar a lo esperado en el resto de los grupos (grupo 3 44.4% y grupo 4 66.7%). Aunque hubo remisiones, deben identificarse las condicionantes de esta incidencia inesperadamente alta, de manera que pueda conocerse el valor que tiene el rechazo con remisión, independientemente del grupo de pronóstico, en la sobrevida del injerto.

REFERENCIAS

1. Saunders PPR, Sibley LM, Richards JSF, Holland SP, Chow DL, Courtright P. Outcome of corneal transplantation: can a prioritisation system predict outcome? Br J Ophthalmol 2002; 86: 57-61.
2. Laibson PR, Rapuano CJ. 100 years review of cornea. Ophthalmology 1996; 103: S17-S28.
3. Shimmura S. Component Surgery of the Cornea. Cornea 2004; 23(Suppl. 8): S31-S35.



4. Niederkorn JY. The immune privilege of corneal allografts. *Transplantation* 1999; 67: 1503-8.
5. Bradley BA. Does the risk of acute rejection really decrease with increasing recipient age? *Transp Int* 2000; 13(Suppl. 1): S42-S44.
6. Peña RJL, Redel SJ, Payahuela DN, Echevarria CS. Trasplante de córnea: perfil epidemiológico y resultados en 9 años de experiencia. *CIMEL* 2005; 10: 14-21.
7. Arentsen JJ, Morgan B, Green WR. Changing indications for keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 313-18.
8. Paton D. Penetrating keratoplasty. In: *Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Cornea. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology*. St. Louis: CV Mosby; 1980, p. 198.
9. Taylor DM, Atlas BF, Romanchuk KG, Stern AL. Pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1983; 90: 19-24.
10. Guzman JKL, Beauregard EAM, Ballesteros TF. Frecuencia de las patologías relacionadas con rechazo a trasplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante. *Rev Mex Oftalmol* 2006; 80: 325-9.
11. Tan D, Janardhanan P, Zhou H, et al. Penetrating Keratoplasty in Asian eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 975-82.
12. Vail A, Gore AM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA. Corneal transplantation in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 650-6.
13. Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada 1996-2004. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 244-50.
14. Crespi FVG, Reimer DHL, Silvestre CR. Indicações para ceratoplastia penetrante no Hospital das Clínicas-UNICAMP. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70: 505-8.
15. Bahar I, Kaiserman, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2008; in press.

Solicitud de sobretiros:

M. en C. Virgilio Lima Gómez
 División de Investigación del Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 C.P. 07760. Del.: Gustavo A. Madero
 Tel.: 5747-7634
 Correo electrónico: investigacionclinicahjm@yahoo.com.mx