



Latencia de rechazo a trasplante corneal por grupo de pronóstico

Manuel Sánchez Cornejo,* Aleyda Sabrina Cruz Díaz,† Dulce Milagros Razo Blanco Hernández,‡
Virgilio Lima Gómez,§ Lorena Espinoza Monroy||

RESUMEN

Objetivo. Determinar la latencia de rechazo a trasplante de córnea, para poder identificar esquemas preventivos de vigilancia postoperatoria. **Material y métodos.** Se evaluaron ojos transplantados de córnea en el HJM entre enero de 2003 y noviembre de 2006, con seguimiento de un año y se determinó la latencia del rechazo (tiempo en días entre la cirugía y la aparición del rechazo), en general y por grupo de pronóstico. La latencia se analizó mediante promedio e intervalos de confianza de 95%. **Resultados.** 110 ojos, de pacientes con edad entre 4 y 90 años, 49.1% del sexo femenino. La latencia de rechazo fue en promedio de 144 días, desviación estándar \pm 89 días. La latencia no varió significativamente entre los grupos de pronóstico ($p > 0.05$). **Conclusiones.** Aunque existió una dispersión amplia en la muestra, existió una mayor frecuencia de rechazo alrededor de los cuatro meses postoperatorios. Es necesario realizar un análisis de subgrupos para identificar factores asociados a un rechazo más temprano.

Palabras clave: Latencia, trasplante de córnea, rechazo de injerto.

ABSTRACT

Objective. To determine the latency in corneal transplants to be able to identify preventive schemes in postoperative monitoring. **Material and method.** Transplanted eyes of cornea in the HJM between January of 2003 and November of 2006 were evaluated, follow up of 1 year and determined the latency of the rejection (time in days between the surgery and the appearance of the rejection), in general and by group of risk. The latency analyzed by average and intervals of 95% confidence. **Results.** 108 eyes, of patients with age between 4 and 90 years, 51.5% of feminine sex. The latency by reject was in average of 121 days, standard deviation \pm 80 days. The latency did not vary significantly between the groups ($p < 0.05$). **Conclusions.** Although an ample dispersion in the sample existed, there existed a great frequency around the four post operating months. It is necessary to make an analysis of sub groups to more early identify factors associated to a rejection.

Key words: Corneal transplant, inject rejection, Latency.

INTRODUCCIÓN

La pérdida visual por defecto de la córnea es la segunda causa de ceguera adquirida.¹ La córnea es la única parte del ojo que puede ser transplantada.² Muchas son las causas que ocasionan la opacidad parcial o total de la córnea (cicatrización por heridas, quemaduras, úlceras, infecciones, etc.) y la pérdida de la visión.³

Para poder recobrar la visión se debe realizar una queratoplastia (reemplazo quirúrgico de una porción de córnea hospedera con una de ojo donador).²

Aproximadamente se realizan en EUA 127 trasplantes por millón de habitantes siendo el que tiene mayor número de trasplantes (Italia 90 por millón de habitantes, Reino Unido 39).¹

La avascularidad de la córnea es esencial para su transparencia y contribuye al pronóstico de bajo riesgo del trasplante corneal. Después de la queratoplastia penetrante, la córnea puede ser invadida por nuevos vasos sanguíneos que llegan del limbo pudiendo ser detectados por clínica e histopatología.⁴

Las indicaciones de la queratoplastia son:

- Óptica (para mejorar la agudeza visual debido a una córnea opaca).
- Tectónica (restaura la córnea alterada o prevenir una perforación ocular posterior).
- Terapéutica (para remover una enfermedad corneal, activa como enfermedades bacterianas, fúngicas, amibianas).

* Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México.
† Residente de segundo año de Oftalmología del Hospital Juárez de México.
‡ Jefe de la División de Investigación del Hospital Juárez de México.
§ Investigador clínico del Hospital Juárez de México.
|| Estudiante de octavo semestre de la carrera de Medicina, Universidad Justo Sierra.

- Cosmética (córneas con disfunción por opacidad córnea).⁵

Se refiere en algunos estudios que las indicaciones más frecuentes son el queratocono (46.9%) y la queratopatía bulosa.^{2,6}

En un estudio epidemiológico se determinó que las causas más comunes de queratoplastia son en las personas añosas la queratoplastia bulosa afáquica, mientras que el queratocono afecta más a jóvenes en la tercera década de su vida.³

La inmunidad córnea es determinada por varios factores sin embargo el más importante es el sistema antígeno leucocitario (HLA), los antígenos clase I se encuentran en el epitelio córnea, en el estroma y en las células endoteliales.^{7,8}

Aunque clínicamente haya desaparecido la evidencia de inflamación, muchos años después de un evento inflamatorio, un incremento en el número de células accesorias está presente en la córnea. Un injerto córnea exitoso se correlaciona con el número de células encontradas.⁹ La inflamación también afecta la microvasculatura resultando en una erosión de la barrera hematoacuosa y una exposición de la cámara anterior incluyendo la córnea a las influencias sistémicas.^{10,11}

Se refiere que el porcentaje de rechazo anual es alrededor del 10%, ocurriendo en 35% por MHC clase I y 10% por MHC clase II. Este privilegio inmune se debe tanto a la anatomía, fisiología y la inmunidad que conspiran para que el trasplante no sea reconocido inmunológicamente y destruido.

Se ha demostrado que el rechazo y la sobrevida del trasplante córnea disminuye al aumentar la edad sugiriendo cambios inmunológicos sistémicos importantes.¹²

El trasplante de córnea es el más exitoso de todos los trasplantes en humanos.^{13,14}

Muchos estudios han identificado algunos factores de riesgo para el rechazo córnea.¹⁵⁻¹⁸ Se refiere que pacientes jóvenes tienen un factor de riesgo mayor para el rechazo,^{17,19} se demostró que pacientes menores de 40 años tienen riesgo más elevado.¹⁸ Su incidencia es de 18% y se dice que es mayor en pacientes menores de 50 años. Los datos de rechazo ocurren con un intervalo de ocho meses después del injerto.²⁰

En otras series se ha demostrado que la vascularización córnea antes o después del procedimiento también presenta un mayor riesgo de rechazo,^{6,13,16} especialmente cuando hay vascularización estromal, por este motivo se considera que paciente con dos cuadrantes de vascularización presenta un riesgo alto de rechazo.²¹ En un estudio realizado se reporta un riesgo relativo de 3.39 si presentan vascularización córnea para el rechazo al trasplante.⁶

Se reporta que los injertos de diámetro grande tienen más riesgo de presentar rechazo, debido a la cercanía de éste a la vasculatura del limbo del donador y también por la presencia de células de Langerhans en la periferia de la córnea del donador.²²

A pesar de esto también se ha encontrado en dos estudios que los injertos pequeños pueden alterar las células inmunocompetentes de los receptores, produciendo también riesgo de rechazo.¹⁸

El contacto de la córnea donadora con el sistema vascular del receptor a través de sinequias con el iris pueden aumentar el riesgo de rechazo córnea.^{13,18}

Las suturas flojas, las cuales induzcan vascularización o estimulen inflamación localmente, también presentan riesgo de rechazo.^{6,19}

Aumenta el riesgo de rechazo hasta 40% cuando ha habido dos o más trasplantes previos.^{6,18}

La presencia de inflamación ocular previa a la cirugía también presenta riesgo elevado de rechazo,²³ hay mayor riesgo cuando existe un proceso activo y es preferible controlar dicha inflamación con esteroides o con otros medicamentos lo más pronto posible antes del procedimiento.

Otros factores como los antecedentes de cirugías por glaucoma o del segmento anterior, presencia de sinequia anterior del iris, lente intraocular (Riesgo relativo de 3.02), incompatibilidad del grupo ABO pueden favorecer el rechazo al trasplante.⁶

Todos estos factores indican que aquellos pacientes que presenten alguno de ellos deben ser considerados como pacientes de alto riesgo de rechazo córnea por el cirujano.

Se refiere que actualmente la queratoplastia penetrante de córnea presenta 90% de éxito global en la mantención de su transparencia en los grupos con condiciones óptimas de trasplante; si se realiza en un ojo que ya ha presentado un rechazo o que presenta vascularización del estroma córneo, la posibilidad de obtener éxito cae a 65% en un intervalo de tres años³

El pronóstico para alcanzar un injerto córnea depende de muchas variables; ubicación periférica o central de la patología, presencia y magnitud de vascularización, si se encuentra en una etapa de infección o inflamación, la situación del segmento anterior y la presencia de glaucoma, adelgazamiento córnea, formación de Descematocele, enfermedades en la superficie ocular, ojo seco, quemaduras por álcali.^{8,24-26} Es por ello que se emplea una clasificación para poder dar el pronóstico de la queratoplastia penetrante (Cuadro 1).⁵

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y abierto. La población accesible

**Cuadro 1.** Clasificación por grupo pronóstico en pacientes sometidos a queratoplastía penetrante.

	Diagnóstico	Morfología	Pronóstico
Grupo 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
Grupo 2	Distrofia de Fuchs avanzada, queratopatía bulosa por pseudofaquia, queratopatía bulosa por afaquia, queratitis por herpes simple inactivo, síndromes endoteliales intersticiales, distrofia queratitis macular.	Lesiones que se extienden totalmente o parcialmente a la periferia con una adecuada superficie, y vascularización media a moderada	Muy bueno, 80% 90%
Grupo 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%
Grupo 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%

fueron los pacientes operados en el Hospital Juárez de México entre enero del 2003 y noviembre del 2006; 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 calificarlos en un grupo pronóstico y los pacientes con falla primaria de injerto.

En cada paciente se registró la edad, sexo, diagnóstico previo, diagnóstico de rechazo en cualquier momento del seguimiento, tipo de rechazo y estado de la córnea al final de un año del trasplante. Según el diagnóstico cada ojo se asignó a los siguientes grupos pronóstico:

- **Grupo 1.** Queratocono central o paracentral, cicatriz inactiva o granular, Distrofia Central de Fuchs, rechazo a injerto temprano.
- **Grupo 2.** Distrofia de Fuchs avanzada, queratopatía bulosa por pseudofaquia, queratopatía bulosa por afaquia, queratitis por herpes simple inactivo, síndromes endoteliales intersticiales, distrofia queratitis macular.
- **Grupo 3.** Queratitis bacteriana activa, queratitis por herpes simple activo, Distrofias congénitas endoteliales hereditarias, queratitis fúngica activa, quemaduras químicas leves a moderadas, queratitis sicca.
- **Grupo 4.** Quemaduras químicas severas, quemaduras oculares por radiación, pénfigo, síndrome Stevens-Johnson enfermedad neuroparalítica congénita, glaucoma epitelial, síndromes de clivaje, múltiples fallas a injertos.

Cuadro 2. Rechazo a trasplante corneal por grupo de pronóstico.

Grupo	Rechazo	Porcentaje (%)	Intervalo de confianza 95%
1	25	59.5	44.65 a 74.35
2	24	46.2	32.65 a 59.75
3	4	44.4	11.94 a 76.86
4	4	57.8	21.21 a 94.39
Total	57	51.8	42.46 a 61.14

Cuadro 3. Latencia de rechazo a trasplante corneal por grupo de pronóstico.

Grupo	Promedio en días	DE*	Intervalos de confianza 95%
1	143.64	96.67	114.59 a 172.68
2	147.95	91.59	123.05 a 172.84
3	147.95	91.59	94.18 a 201.71
4	113.25	27.53	94.78 a 131.71

*DE: Desviación estándar

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

La variable en estudio fue el rechazo a trasplante de córnea que se definió operativamente como 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 latencia de rechazo durante el primer año en toda la muestra y en cada grupo pronóstico, y se calcularon intervalos de confianza de 95%.

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

RESULTADOS

Se evaluaron 110 ojos transplantados entre 2003 y noviembre del 2006 correspondientes a pacientes con edad entre 4 y 90 años (media 43.34, DE \pm 21.32). Cincuenta y cinco pacientes fueron del sexo femenino (49.1% IC 95% 39.76 a 58.44).

Veinticinco ojos tenían el antecedente de rechazo a trasplante de córnea (22.7%). Cuarenta y dos ojos pertenecían al grupo 1 (38.2%), cincuenta y dos al grupo 2 (47.3%), nueve al grupo 3 (8.2%) y siete al grupo 4 (6.4%).

Cincuenta y siete ojos presentaron rechazo al trasplante (51.8% IC 95% 42.46 a 61.14). La proporción de rechazo por grupo se presenta en el cuadro 2.

La latencia de rechazo al trasplante córneo tuvo un intervalo de 21 a 367 días con un promedio de 144.32 días

(DE \pm 89.08, IC 95% 120.97 a 167.66). La latencia por grupo se muestra en el cuadro 3.

Entre los pacientes con rechazo ($n = 57$), 14 tenían el antecedente de rechazo previo (24.6%); en el grupo 1, cinco de 25 ojos tenían rechazo previo (20.0%), en el grupo 2 siete de 24 ojos (29.2%) y en el grupo 4, dos de cuatro ojos tenían antecedente de rechazo (50%).

Al realizar el análisis de la latencia considerando el antecedente de rechazo se encontró un promedio de 166.71 días DE \pm 113.65. La latencia por grupo se muestra en el cuadro 4.

DISCUSIÓN

La latencia de rechazo encontrada en el estudio fue de 144 días en promedio con una desviación estándar de 89 días, en la literatura se encontró que los datos de rechazo se presentan con un intervalo de ocho meses después del injerto.²⁰

No hubo diferencias en el periodo de latencia entre los diferentes grupos pronóstico y se encontró una prevalencia inesperadamente alta de rechazo.

El manejo de rechazo a trasplante de córnea habitualmente se realiza con esteroides tópicos y una proporción se consigue la remisión del evento, aunque existen múltiples factores por estudiar en nuestra población que influyen en la evolución del injerto una vez que inicia el proceso de rechazo, teóricamente la reacción inflamatoria tiene más probabilidades de ser manejada exitosamente cuando su intensidad es menor.

Hasta el momento no contamos con información en nuestra población relativa a la magnitud de la inflamación

**Cuadro 4.** Comparación de la latencia de rechazo al trasplante corneal en ojos con diagnóstico de rechazo previo a la cirugía.

Grupo Pronóstico	Promedio en días Con rechazo previo	DE*	Promedio en días. Sin rechazo previo	DE*	p **
1	173.60	153.63	136.15	80.87	0.86
2	179.42	102.52	134.18	86.23	0.30
3	0	0	158.75	82.30	
4	105.00	38.18	121.50	23.33	0.66

*DE: Desviación estándar. **: U de Mann-Whitney.

ni del compromiso a las estructuras córneas que se presentan cuando se diagnostican los rechazos a injerto córneo. Una herramienta que puede facilitar el manejo es la detección temprana del cuadro independientemente de su gravedad.

Los períodos de vigilancia postoperatoria de una córnea transplantada varían de acuerdo con la estimación de riesgo que realiza el cirujano en el periodo preoperatorio; en nuestro estudio hubo casos de rechazo que se presentaron en forma muy temprana (21 días), pero en todos los grupos el promedio se ubicó alrededor de los cuatro meses y medio.

La dispersión de la muestra permite inferir que dos terceras partes de los rechazos se presentan después de los 40 días de tratamiento. Sería conveniente identificar las características asociadas con la presentación temprana del rechazo, para poder plantear esquemas de vigilancia y dirigir intencionadamente la búsqueda de estos cuadros con oportunidad.

El conocimiento de la latencia a rechazo a trasplante de córnea tiene como utilidad el proporcionar una herramienta temporal para la detección de datos sutiles de rechazo temprano.

Otra herramienta que podría ser de utilidad es la evaluación córnea mediante paquimetría, para identificar un engrosamiento del botón donador en fases tempranas que podría hacer sospechar el inicio de un rechazo o bien una falla endotelial.

En tanto se dispone de esta información sobre modificaciones temporales y se identifican las características asociados con rechazo temprano, los resultados de este estudio sugiere que es recomendable vigilar estrechamente el paciente transplantado durante el cuarto y quinto mes postoperatorio.

CONCLUSIONES

La latencia de rechazo de trasplante córneo, observándose en un intervalo de 21 a 367 días con un promedio de 144.32 días (IC 95% 120.97 a 167.66), la latencia no varía significativamente cuando se analizó por grupo de pronóstico la frecuencia de rechazo fue superior a lo esperado (51.8%

IC 95% 42.46 a 61.14). Debe definirse en estudios posteriores la utilidad de este periodo para la implementación de estrategia que aumenten la sobrevida de los injertos.

REFERENCIAS

1. Fasolo A, Chiara FA, Böhm E, et al. The CORTES Study: Córnea Transplant Indications and Graft Survival in an Italian Cohort of Patients. Córnea 2006; 25: 507-15.
2. Basic and clinical science course 2003-2004, Sección 8 External Disease and Córnea, AAO. Chapter XXIII.
3. Peña RJL, Redel SJ, Payahuela DN, Echeverría CS. Trasplante de córnea: Perfil epidemiológico y resultados en 9 años de experiencia. CIMEL 2005; 10(2): 14-21.
4. Cursiefen C, Chen L, Reza MD, Wayne SJ. Córnea Lymphangiogenesis Evidence, Mechanisms, and Implications for Córnea Transplant Immunology. Córnea 2003; 22(3): 273-81.
5. Benson WE. Penetrating Keratoplasty and keratoprosthesis 22th Ed. Vol. 6. Chapter 26. In: Tasman & Jaeger's (eds). Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
6. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for córnea graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. Acta Ophthalmol Scand 2001; 79: 251-5.
7. Price FW Jr, Whitson WE, Marks RG. Five-Year córnea graft survival. Arch Ophthalmol 1993; 111: 799.
8. Arentsen JJ, Morgan B, Green WR. Changing indications for keratoplasty. Am J Ophthalmol 1976; 81: 313.
9. Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV. Langerhans cells of the ocular surface, Ophthalmology 1982; 89: 700-10.
10. Kuchle M, Nguyen NX, Naumann GO. Aqueous flare following penetrating keratoplasty and in córnea graft rejection. Arch Ophthalmol 1994; 112: 354-8.
11. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Córnea endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 2005; 139: 311-19.
12. Bradley BA. Does the risk of acute rejection really decrease with increasing recipient age? Transp Int 2000; 13[Suppl. 1]: S42-S44.



13. Arentsen JJ. Córneal transplant allograft rejection: possible predisposing factors. Trans Amer Ophthalmol Soc 1983; 81: 361-402.
14. Polack FM. Clinical and pathological aspects of the córnea graft reaction, Trans Amer Acad Ophthalmol 1973; 77: 418-31.
15. Batchelor JR et al: HLA matching and córnea grafting, Lancet 1976; 1: 551-4.
16. Volker-Dieben HJ, D'Amaro J, Kok-van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for córnea allograft survival. Aust N Z J Ophthalmol 1987; 15: 11-20.
17. Boisjoly HM. Effect of factors unrelated to tissue matching on córnea transplant endothelial rejection. Am J Ophthalmol 1989; 107: 647-54.
18. Maguire MG, et al. Risk factors for córnea graft failure and rejection in the collaborative córnea transplantation studies, Córnea 1993; 14: 43-8.
19. Musch DC, Meyer RF. Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1989; 96: 1139-43.
20. Larkin DFP. Córnea allograft rejection. B J Ophthalmol 1994; 78: 649-52.
21. The Collaborative Córnea Transplantation Research Group: design and methods of the collaborative córnea transplantation studies. Córnea 1993; 12: 93-103.
22. Ross J, et al. The differential effects of donor versus host Langerhans cells in the rejection of MHC-matched córnea allografts. Transplantation 1991; 52: 857-61.
23. Polack FM. The effect of ocular inflammation on córnea grafts. Am J Ophthalmol 1965; 60: 259-69.
24. Paton D. Penetrating keratoplasty. In: Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Córnea, p 198. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St. Louis: CV Mosby; 1980.
25. Taylor DM, Atlas BF, Romanchuk KG, Stern AL. Pseudophakic bullous keratopathy. Ophthalmology 1983; 90: 19.
26. Guzman KL, Beauregard EAM, Ballesteros TF. Frecuencia de las patologías relacionadas con rechazo a transplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante. Rev Mex Oftalmol 2006; 80(6): 325-9.

Solicitud de sobretiros:

M. en C. Virgilio Lima Gómez
División de Investigación del Hospital Juárez de México
Av. I.P.N. 5160 Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760 Deleg. Gustavo A. Madero

Tel.: 5747-76 34

Correo electrónico:

investigacionclinica@hjm@yahoo.com.mx