

Factores pronósticos y determinación de pérdida de células endoteliales en queratoplastia penetrante

Elsa Paola Covarrubias-Espinosa, Jorge Ozorno-Zarate, Ramón Naranjo-Tackman

RESUMEN

Introducción. La queratoplastia penetrante es un procedimiento quirúrgico empleado con fines ópticos y terapéuticos. La claridad del endotelio corneal después de la queratoplastia penetrante depende de la población de las células endoteliales no alteradas. Se ha demostrado la pérdida de células endoteliales durante la cirugía y posterior a la misma dependiendo de varios factores de riesgo ya conocidos.

Objetivo. Determinar el conteo de células endoteliales y la paquimetría en pacientes con queratoplastia penetrante a los 15 y 30 días posteriores a la cirugía para conocer, con el conteo previo, el porcentaje de pérdida de células endoteliales, además de conocer los factores de riesgo para la pérdida de las mismas.

Método. Se realizó microscopia especular a los 15 y 30 días posterior a la queratoplastia penetrante determinando el conteo celular endotelial y paquimetría corneal a un total de 50 ojos.

Resultados. Existe una pérdida celular endotelial posterior a la cirugía de 15.93%. No existe relación entre la pérdida de células endoteliales y el diagnóstico o la edad del paciente receptor. Existe relación entre la pérdida de células endoteliales con el tiempo de enucleación y la colocación del injerto.

Conclusiones. La colocación del injerto debe ser lo antes posible. La disponibilidad del injerto no es la adecuada. Debemos conocer los factores pronósticos que predisponen a un rechazo para evitarlo.

Palabras clave: Queratoplastia penetrante, células endoteliales, microscopia especular.

SUMMARY

Introduction: Penetrating keratoplasty is a procedure for optic and therapeutic purpose. Corneal clarity following penetrating keratoplasty depends on the maintenance of healthy endothelial cells. The loss of endothelial cells following surgery has been demonstrated and depends on various factors.

Objective: To measure endothelial cell count and pachymetry in corneal transplanted patients and determine risk factors to prevent endothelial cells loss.

Methods: Specular microscopy was realized on the 15th and 30th day after surgery in patients with corneal transplant. Cell count and corneal thickness was determined.

Results: We found an endothelial cell loss of 15.93% after surgery. No relation between endothelial cell loss and diagnosis or age of the receptor could be determined.

On the other hand a relation between endothelial cell loss and time of enucleation and graft setting was found.

Conclusions: Penetrating keratoplasty must be done as soon as possible. Unfortunately it is difficult to obtain the graft. We must be aware of the risk factors which predispose to corneal rejection in order to prevent it.

Key words: Penetrating keratoplasty, endothelial cells, specular microscopy.

INTRODUCCIÓN

En el rubro de trasplantes de tejidos y órganos, la queratoplastia penetrante es el segundo procedimiento realizado después de la transfusión sanguínea. Existen pocos reportes antes de la mitad de los años 30 debido a que no existía la habilidad adecuada para la obtención del tejido, además de que los medios eran inadecuados para su mantenimiento. En 1930, Filatov, en Odessa, Rusia, popularizó el uso de córneas de cadáver, y la segunda mayor contribución fue en 1912, provista por Magitot, al describir la preservación de las mismas. Sin embargo, la era moderna inicia con el uso del medio de preservación McCarey-Kaufman, en 1974.

Existen varios adelantos en la tecnología y en la técnica de la queratoplastia penetrante diseñada por Zirm en 1905, pero no existen muchos cambios en los principios.

Sus indicaciones son las siguientes:

1. Óptica, con el propósito de mejorar la visión
2. Terapéutica, para evitar dolor o remover tejido en casos de una queratitis progresiva, como terapia antiinfecciosa.
3. Tectónica, para restablecer la estructura corneal y anatómica del globo ocular.
4. Cosmética, para restablecer la apariencia normal de un ojo con limitado potencial visual.

La indicación óptica es la más frecuente y abarca 90% aproximadamente, posteriormente la terapéutica con 17%, la tectónica con 3.5% y la cosmética con 1.5%.

La contraindicación absoluta es la ausencia de indicación o la negación del paciente. Las contraindicaciones relativas incluyen los factores de riesgo para falla del injerto y la no obtención de una buena agudeza visual al realizarlo.

Existen factores de riesgo conocidos como:

1. Características del receptor: incluyendo el diagnóstico, injerto previo, vascularización, sinequias anteriores, presión intraocular aumentada, afaquia, pseudofaquia, edad, tabaquismo, etc.
2. Características del donador: edad, tamaño del injerto, tiempo de enucleación, preservación, colocación, método de almacenamiento, etc.

En 1968, Maurice describió por primera vez el microscopio especular para visualizar el endotelio de córneas *in vitro* (1). En 1976, Bourne describe una modificación del microscopio especular que permite ver el endotelio de córneas donadas antes de ser trasplantadas (2).

El microscopio especular corneal es un microscopio reflector de luz que proyecta la misma sobre la córnea y forma una imagen de la luz reflejada de una interfase óptica de los tejidos corneales, principalmente la interface entre el endotelio corneal y el humor acuoso. El endotelio normal de personas jóvenes muestra un patrón hexagonal regular que, con la edad, pierde la regularidad (fig. 1).

En la microscopia especular se utilizan los siguientes términos:

1. T (thickness) grosor o paquimetría: espesor corneal en el sitio donde se realiza el examen.
2. N (number): número de células contadas.

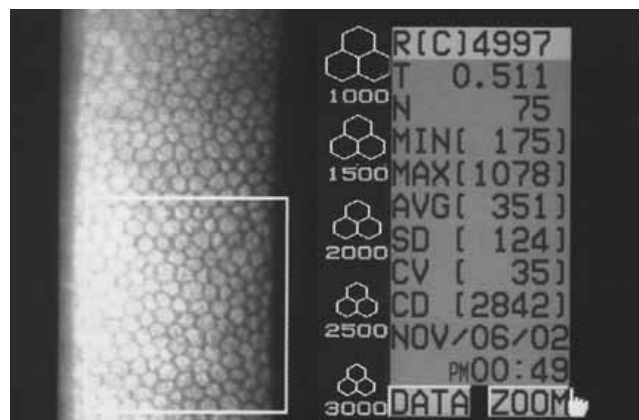


Fig. 1. Microscopia especular.

3. MIN (minimum): célula con el tamaño menor en el área analizada.
4. MAX (maximum): célula con el mayor tamaño en el área analizada.
5. AVG (average): promedio entre el tamaño mínimo y máximo de las células contadas.
6. SD (Standard deviation): desviación estándar del tamaño.
7. CV (coefficient variation): coeficiente de variación, que se obtiene mediante la fórmula siguiente que forma parte de un index cuantitativo para valorar el área de pleomorfismo del endotelio.

$$CV = \frac{\text{Desviación estándar del área celular}}{\text{Promedio del área celular}} \times 100$$

8. CD (cellular density) densidad celular: número de células por mm² en el área estudiada.

La falla del injerto posterior a queratoplastia penetrante se define como la pérdida de la claridad corneal irreversible del mismo (3). La falla endotelial tardía se refiere a la descompensación gradual del injerto sin causa aparente, que no responde a esteroides y que no tiene antecedente de rechazo anterior. Esta es la causa más frecuente de falla del injerto, causando más de 90% de los casos a 5 años (4).

En 1948, Paufigue y col. usaron el término "Injerto enfermo" para describir al injerto "nublado" posterior a un período de claridad (5). Maumenee describió evidencia experimental de rechazos en conejos mencionando que la causa era sensibilización del huésped al tejido donador (6).

Khodadoust y Silverstein (7) demostraron que cada capa de la córnea —epitelio, estroma y endotelio— puede manifestar datos de rechazo, y describieron las líneas de rechazo conocidas actualmente.

En el rechazo epitelial se encuentra la presencia de una línea elevada sobre el epitelio que tiñe con fluoresceína o rosa de bengala. El rechazo estromal se manifiesta con infiltrados blanquecinos en estroma anterior, depósitos retroqueráticos y reacción en cámara anterior. Estos infiltra-

dos posteriormente dejan cicatrices subepiteliales. El rechazo endotelial se presenta con la línea de rechazo endotelial, depósitos retroqueráticos importantes, reacción en cámara anterior y edema estromal del injerto (8).

Los signos y síntomas de un rechazo corneal son principalmente ojo rojo y disminución de agudeza visual. Clínicamente hay hiperemia o reacción ciliar, iritis con depósitos retroqueráticos, edema estromal y líneas de rechazo que corresponden a células inflamatorias. En algunas ocasiones el rechazo epitelial puede ser asintomático.

Allredge reporta una frecuencia de 21% en rechazo endotelial, 15% estromal y 10% epitelial. De los rechazos endoteliales, 50% se presentaron dentro de los primeros 6 meses, 79% dentro del primer año y 95% dentro de los dos primeros años. Respecto a los rechazos epiteliales, 86% se presentó dentro de los primeros 6 meses y 93% dentro del primer año. El estromal se presentó en 26% dentro de los primeros 6 meses, en 70% dentro del primer año y en 92% dentro del primer año y medio. Gibbs reporta una frecuencia de 44% en rechazos (9).

El microscopio especular permite la visualización del endotelio corneal magnificado (100 a 200X).

Se han demostrado cambios en la microscopia especular durante el rechazo:

1. Áreas negras debido a depósitos inflamatorios en la capa endotelial.
2. Áreas pigmentadas intracitoplasmáticas de causa desconocida.
3. Cuerpos ovales intracelulares “brillantes” intranucleares.
4. Variación prominente del tamaño celular.
5. Línea de demarcación en las células endoteliales afectadas.

Estos cambios morfológicos no son patognomónicos de rechazo endotelial ya que han sido observados en uveítis idiopáticas y en el endotelio de pacientes trasplantados sin alteraciones (10).

La pérdida de células endoteliales ocurre rápidamente durante el primer año postoperatorio seguido de un período en el cual la densidad celular se restablece y se recupera la hexagonalidad en 5 años (11). Otros autores refieren que el restablecimiento se logra a los 2, 3 o 4 años.

Matsuda y Bourne refieren una pérdida de 3.5% por año posterior a la cirugía, mientras que el coeficiente de variación permanece relativamente constante, lo que implica que las células se expanden proporcionalmente a las áreas contiguas periféricas para cubrir el daño que se causó durante la cirugía.

El patrón hexagonal normal se restablece más rápidamente en pacientes jóvenes, mientras que algunos autores refieren que tienen mayor riesgo de rechazo debido a que el sistema inmune está íntegro (12), contrario a otros que refieren la edad como factor de riesgo para rechazo.

La densidad celular crítica para mantener el grosor normal se considera generalmente en 500 cel/mm³. Asumiendo que la densidad celular endotelial central es representativa del injerto corneal total, el mínimo valor de densidad celular para córnea donadora debe ser mayor de 1600 cel/mm³, pero debi-

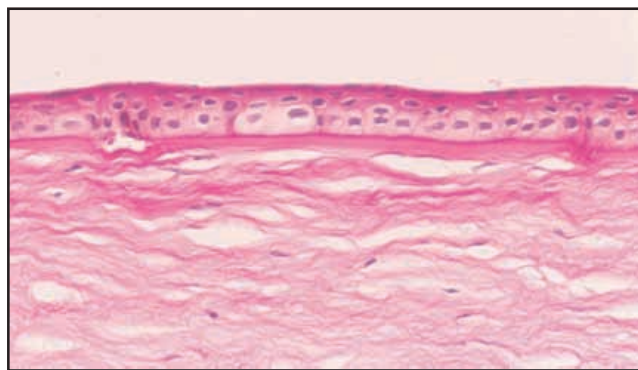


Fig. 2. Fotomicrografía. Córnea con rechazo. Edema intracelular basal con desorganización de laminillas.

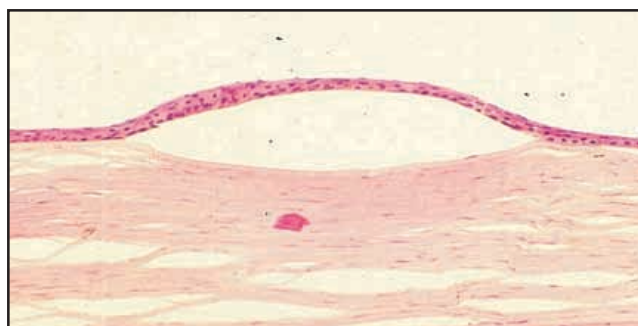


Fig. 3. Fotomicrografía. Córnea con rechazo. Ampolla epitelial.

do al proceso degenerativo por la edad y al trauma quirúrgico, y pensando en episodios de rechazo, la densidad celular debe ser por lo menos de 2000 o 2,500 cel/mm³ (13) (figs. 2, 3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron pacientes del servicio de córnea y cirugía refractiva de la Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P, mediante un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en el periodo de marzo a septiembre de 2002.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de queratocono, queratopatía ampollosa, leucomas post-herpéticos, quemaduras, etc., sin enfermedades sistémicas ni patología ocular asociada, de cualquier sexo y cualquier edad.

Los criterios de exclusión fueron paciente con rechazo previo, áfacos o pseudofacos.

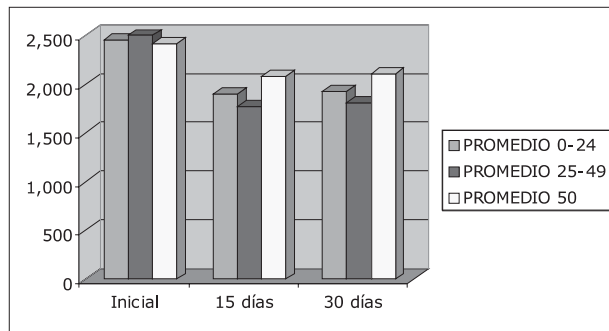
Los criterios de eliminación fueron pacientes que presentaron complicaciones trans o postoperatorias no atribuibles al injerto y pacientes que no asistieron a la toma del estudio.

Por medio de las hojas de envío del banco se determinó el conteo celular endotelial inicial. Se realizó microscopia especular contando 75 células a los 15 y 30 días postquirúrgicos.

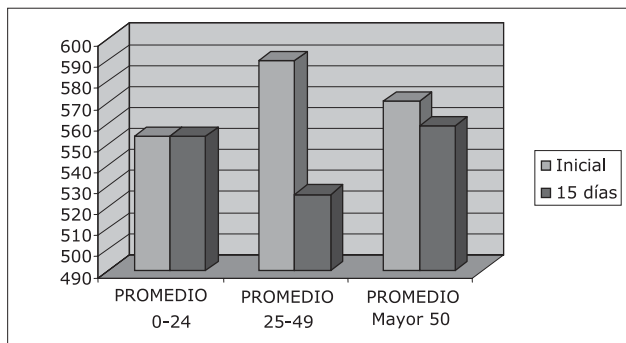
Se examinaron 50 ojos de 50 pacientes, divididos por grupos de edad (grupo 1 de 5 años a 24, grupo 2 de 25 a 49 y grupo 3 de 50 años hasta 87).

El análisis estadístico se hizo mediante Anova.

Gráfica 1. Conteo celular (promedio) dentro de los tres grupos de edad en relación con el conteo inicial del donante, a los 15 y 30 días del postoperatorio.



Gráfica 2. Paquimetría a los 15 días del postoperatorio dentro de los tres grupos de edad en relación con la inicial



RESULTADOS

Existe una pérdida celular endotelial de 15.93% durante la cirugía. El promedio de la densidad celular de la córnea donadora fue de 2198.38 y de 1848,02 posterior a la cirugía.

En el injerto corneal la densidad celular varió de 629 a 2883. Las paquimetrías variaron de un rango de 452 a 762 (Gráficas 1, 2).

No se encontró relación entre la pérdida de células endoteliales y el diagnóstico.

No existe relación de la pérdida de las células endoteliales con la edad excepto en el grupo 2.

Existe relación de pérdida de células endoteliales entre la toma del tejido y el tiempo de colocación del injerto.

No existe relación entre la paquimetría y el conteo de células endoteliales.

No existe diferencia estadísticamente significativa entre la pérdida de células endoteliales a los 15 y 30 días.

Se eliminó un paciente que no acudió al estudio posteriormente.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, tratamos de analizar los principales factores que pueden afectar la claridad corneal y el éxito de la queratoplastia penetrante. Determinamos en 50 ojos de 50

pacientes con diferentes diagnósticos el conteo celular endotelial a los 15 y 30 días posteriores a la cirugía, y comparamos el mismo con el previo de la córnea donadora determinado por el banco de córneas.

En nuestro estudio se encontró un menor porcentaje de pérdida de células endoteliales posterior a la cirugía en comparación con el reportado en la literatura.

Encontramos, como lo reportado, que la disminución de las células endoteliales no tiene relación con el diagnóstico, ni con la edad del paciente excepto en el grupo de edad entre 25 a 49 años.

Igualmente determinamos que sí existe relación entre la colocación, la toma y el tiempo de preservación de la mismas ya que entre mayor sea el tiempo de colocación menor es el conteo de células endoteliales.

En el presente estudio no hubo relación entre la paquimetría y el conteo de células.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pérdida de células endoteliales a los 15 y a los 30 días postoperatorios.

CONCLUSIONES

Se determinó una pérdida de células endoteliales posterior a la cirugía con un porcentaje menor a lo reportado en la literatura.

Se encontró correlación entre la pérdida celular endotelial y el tiempo de toma, preservación y colocación del injerto.

Es importante tomar en consideración el tiempo que transcurre entre la toma del tejido y el procedimiento quirúrgico como se mencionó anteriormente para obtener el mejor resultado del mismo.

Desafortunadamente no contamos con la infraestructura ni el número de donaciones suficientes para disminuir ese tiempo ya que todo el tejido utilizado debe importarse.

En este caso no hubo relación con el diagnóstico pero debemos tener en cuenta que sí existen factores conocidos que aumentan el riesgo de rechazo (leucomas herpéticos con vascularización).

Dentro de los factores prevenibles conocidos, están el menor trauma quirúrgico posible y evitar un alto porcentaje de pérdida celular endotelial.

REFERENCIAS

1. Maurice D. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 1968, 24:1094.
2. Bourne WM. Examination and photography of donor corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1976, 94:1799.
3. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:185-96.
4. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR y col. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105:1855-65.
5. Paufigue L, Sourdille GD, Offret G. Les greffes de la cornée.

- Paris, Mason & cie, 1948, pp 131-136.
6. Maumenee AE. The influence of donor recipient sensitization on corneal grafts. Am J Ophthalmol 1951, 34:142-152.
 7. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. Invest Ophthalmol 1969; 8:180-195.
 8. Alldredge C, Jay H. Clinical types of corneal transplant rejection. Arch Ophthalmol 1981; 99:599-604.
 9. Gibbs DC, Batchelor JR, Werb A. The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts. Trans Ophthalmol Soc UK 1974; 94:101-126.
 10. Laurence W, Walter JS. Clinical specular microscopy of corneal endothelial rejection. Arch Ophthalmol 1983; 101:1387-1391.
 11. Culbertson W, Abbot R, Forster R. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1982; 89:600-4.
 12. Maureen G, Walter JS y col. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Ophthalmology 1994; 101:1536:1547.
 13. Matsuda M, Bourne W. Long-term changes in the endothelium of transplanted corneas. Ophthalmol 1985; 103:1343-1345.

Cita histórica:

En 1800 **Johan Adam Schmidt** (1759-1809) introduce el término de iritis y funda la primera revista especializada en oftalmología, en Viena: *Ophthalmologische Bibliothek*.