

Factores asociados con rechazo a trasplante de córnea, por grupos de pronóstico

Dr. Manuel Sánchez-Cornejo*, Dr. Oscar Ernesto Olivares-Morales*, M. en C. Virgilio Lima-Gómez*,
Dra. Dulce Milagros Razo-Blanco Hernández*, Dr. Carlos Pérez-Taibo**

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para rechazo en pacientes operados de queratoplastia penetrante.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y abierto, realizado en el Hospital Juárez de México entre enero 2003 y noviembre 2006. Se incluyeron pacientes trasplantados por cualquier enfermedad con seguimiento de un año, de cualquier género y edad. Según el diagnóstico cada ojo se asignó a uno de cuatro grupos de pronóstico. Se identificaron las características clínicas consideradas de riesgo para rechazo en ojos con y sin él, y la diferencia entre proporciones se analizó mediante X^2 y razón de momios.

Resultados: Se estudiaron 110 ojos de pacientes entre 4 y 90 años; 42 ojos (38.2%) correspondieron al grupo 1, 52 al 2 (47.3%), nueve (8.2%) al 3 y siete al 4 (6.4%). Pesentaron rechazo al trasplante 57 ojos (51.8%). La única variable que mostró diferencia significativa fue la presencia de vascularización en 4 cuadrantes ($p=0.01$) razón de momios (8.82); no se encontró diferencia significativa entre la proporción de rechazo entre grupos ($p>0.05$).

Conclusiones: El factor asociado significativamente con rechazo a trasplante corneal fue anatómico, no etiológico; es necesario estandarizar la medición preoperatoria de este factor para valorar su utilidad como factor predictor.

Palabras clave: Pronóstico, queratoplastia penetrante, rechazo, trasplante corneal.

SUMMARY

Purpose: To determine the risk factors for rejection in patients undergoing penetrating keratoplasty

Materials and methods: Observational, longitudinal, retrospective, analytic and open study, of patients of the Hospital Juárez de México from January 2003 to November 2006. We included patients with penetrating keratoplasty with any corneal disease, age and gender, and followed them up for 1 year. According to the diagnosis each eye was assigned to one of four groups of prognosis. The clinical characteristics of risk for rejection in eyes were identified, and the difference between proportions analyzed by rates of X^2 and odds ratio.

Results: 110 eyes were evaluated; patients between 4 and 90 years old, 42 eyes corresponding to group 1 (38.2%), 52 to group 2 (47.3%), 9 to group 3 (8.2%) and 7 to group 4 (6.4%), 57 eyes had immunologic failure (51.8%). Vascularisation was the unique variable with significant difference ($p=0.01$) odds ratio (9.75), didn't find significant difference in immunology failures between groups ($p>0.05$).

Conclusions: The factor associate significantly with rejection was anatomical, not etiological. It is necessary to standardize the preoperating measurement of this factor to value its utility as a predicting factor.

Key words: corneal transplant, penetrating queratoplasty, prognosis, rejection.

INTRODUCCIÓN

La ceguera corneal adquirida es la segunda causa más común de pérdida visual a nivel internacional (1). La córnea fue el primer trasplante de tejido sólido exitoso, se observó que las córneas son rechazadas en menor proporción que otros teji-

dos trasplantados y esto debido a que la córnea es un tejido inmunológicamente privilegiado ya que hay ausencia de vascularización y canales linfáticos, ausencia de MHC clase II y un ambiente inmunosupresivo del humor acuoso (2, 3). El rechazo corneal raramente ocurre dentro de las dos primeras semanas después del trasplante y puede ocurrir hasta 20 años

*Hospital Juárez de México.

**Universidad Justo Sierra.

Correspondencia: 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, Delegación Gustavo A. Madero. Teléfono/fax: 57 47 76 34.

Correo electrónico: investigacionclinica@hjm@yahoo.com.mx

después del mismo. Afortunadamente muchos de los episodios de rechazo responden adecuadamente al tratamiento siempre que el diagnóstico sea oportuno. Cabe mencionar que existen diferentes tipos de rechazo, como epitelial, subepitelial y endotelial (4); la causa más frecuente de fracaso es el rechazo inmunológico (5, 6). La fisiopatología del rechazo de injerto corneal envuelve una compleja interrelación entre el sistema inmunológico sistémico y ocular (7).

El pronóstico de transparencia de un trasplante corneal se ha estimado de acuerdo con cuatro grupos que reúnen diferentes enfermedades cuyo riesgo de rechazo es semejante:

- *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 de Stevens-Johnson enfermedad neuroparalítica congénita, glaucoma epitelial, síndromes de clivaje, múltiples fallas a injertos.

Diversos estudios han identificado algunos factores de riesgo que influyen en la aparición de un rechazo corneal como son: tamaño del injerto, vascularización por número de cuadrantes antes y después del trasplante, tipo de sutura y edad del paciente, presencia de trasplantes previos, patologías asociadas como glaucoma (8-14).

Por lo anterior, todos aquellos pacientes que presenten alguno de ellos deben ser considerados como pacientes de alto riesgo de rechazo corneal por el cirujano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y abierto. La población accesible fue la de los pacientes operados en el Hospital Juárez de México entre enero de 2003 y noviembre de 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 de riesgo y los pacientes con falla primaria de injerto.

De cada paciente se registró 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, así como los factores asociados como sexo femenino, vascularización en 1, 2, 3 y 4 cuadrantes, pseudofaquia preoperatoria, glaucoma preoperatorio, procedimiento quirúrgico mixto, extracción de catarata transoperatoria, implante de LIO, vitrectomía transoperatoria, cirugía de glaucoma, hipertensión ocular postquirúrgica, infección de la herida quirúrgica, dehiscencia de herida quirúrgica y diámetro de injerto.

Según el diagnóstico preoperatorio, cada ojo se asignó a un determinado grupo pronóstico.

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 como el registro en el expediente del diagnóstico de rechazo; se trató de una variable cualitativa, nominal, cuya unidad de medición fue presente o ausente.

Se identificaron los factores de riesgo asociados durante el primer año, en toda la muestra y en cada grupo de riesgo, se comparó su frecuencia entre pacientes con y sin rechazo mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. Se consideró significativa a una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 110 ojos que correspondieron a pacientes con edad entre 4 a 90 años, (promedio 43.34, D.E. ± 21.32), 54 pacientes correspondieron al sexo femenino (49.1%).

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

Cincuenta y siete ojos presentaron rechazo al trasplante de córnea (51.8%). Las características evaluadas como factor de riesgo se presentan en el cuadro 1.

La única variable que mostró diferencia significativa fue la presencia de vascularización en 4 cuadrantes ($p=0.01$) razón de momios (8.82); no se encontró diferencia significativa entre la proporción de rechazo entre grupos.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se ha evaluado el pronóstico de un trasplante de córnea de acuerdo con los grupos de riesgo ya definidos, y agregando algunas otras características clínicas.

En nuestra serie la frecuencia de rechazo fue elevada (51.8%) por lo que pudieron compararse diferentes características que no se hubieran esperado en los grupos con menor riesgo.

La vascularización corneal representa la respuesta a un fenómeno agresor que modifica las características de la córnea, como inflamación, cicatrización o isquemia. Su presencia en los cuatro cuadrantes fue en nuestra serie la única característica asociada tanto estadística como clínicamente, con la aparición de rechazo al trasplante.

Cuadro 1. Factores asociados a trasplante de córnea

Característica	Proporción en ojos sin rechazo (n=53)	Proporción en ojos con rechazo (n= 57)	p
Sexo femenino	49.1%	49.1%	0.9
Vascularización en un cuadrante	13.2%	10.5%	0.6
Vascularización en 2 cuadrantes	13.2%	24.6%	0.1
Vascularización en 3 cuadrantes	3.8%	8.8%	0.4
Vascularización 4 cuadrantes	1.9%	15.8%	0.01
Pseudofaquia preoperatorio	41.5%	36.8%	0.6
Glaucoma preoperatorio	13.2%	15.8%	0.7
Procedimiento quirúrgico mixto	21.8%	14.0%	0.3
Extracción de catarata transoperatoria	18.9%	12.3%	0.3
Implante de LIO	30.2%	33.3%	0.7
Vitrectomía transoperatoria	7.5%	14.0%	0.2
Cirugía de glaucoma	3.8%	5.3%	1.0
Hipertensión ocular postquirúrgica	13.5%	17.9%	0.5
Infección herida quirúrgica	6.8%	7.7%	1.0
Dehiscencia de herida quirúrgica	7.7%	3.6%	0.4

Característica	Promedio en ojos sin rechazo	Promedio en ojos con rechazo	p
Edad	46.17	40.70	0.1
Diámetro del injerto	8.06	8.16	0.1

La presencia de vasos en la periferia corneal, en los cuatro cuadrantes, aumentó nueve veces la probabilidad de que se presentara rechazo del injerto. Aunque esta diferencia representa una asociación importante, el empleo de esta característica como factor predictor requiere de la estandarización de su medición.

En el grupo 2 de riesgo para rechazo de trasplante se considera a la “neovascularización moderada”, sin una definición adicional. Los neovasos corneales pueden tener diferentes profundidades y extensión, lo cual puede modificar la asociación y hacerla más precisa, si se cuenta con definiciones operativas adecuadas para evaluar esta condición clínica.

Una limitante del estudio retrospectivo es la dependencia de las observaciones en el criterio del evaluador, que habitualmente no se estandariza. En forma prospectiva podría definirse la metodología para esta evaluación y, una vez conocida la distribución de la característica en el grupo de pacientes a evaluar, estimarse el tamaño de muestra adecuado para identificar diferencias que puedan modificar la práctica clínica.

La falta de diferencia encontrada entre los grupos puede deberse a la baja frecuencia de pacientes pertenecientes a los grupos 3 y 4. Debe notarse, sin embargo, que la frecuencia de rechazo es mayor a la esperada y la presencia de neovasos en los cuatro cuadrantes tuvo un peso mayor en los grupos con menor riesgo. Los resultados sugieren que la evaluación de los grupos de riesgo debe complementarse con una calificación adecuada de los datos de neovascularización, para poder estimar el riesgo de rechazo en poblaciones similares a la estudiada.

CONCLUSIONES

El factor asociado significativamente con rechazo a trasplante corneal fue anatómico (vascularización en los cuatro cuadrantes), no etiológico; por ello es necesario estandarizar la medición preoperatoria de este factor para valorar su utilidad como factor predictor, y en caso de serlo que su valor predictivo sea alto, poder utilizarlo de forma habitual en la valoración de riesgo de rechazo en el trasplante corneal.

REFERENCIAS

1. Fasolo A, Frigo AC, Böhm E, Genisi C, Rama P, Spadea L, Mastropirro B, Fornea M, Ponzin D, Grigoletto F; CORTES Group. The CORTES Study: Corneal Transplant Indications and Graft Survival in an Italian Cohort of Patients. *Cornea* 2006; 25:507-515.
2. Niederkorn JY. Ocular Immune privilege: Nature's strategy for preserving vision. *Science Med*, 2003; 9:320-333.
3. Fink N, Stark WJ, Maguire MG, Stulting D, Meyer R, Foulks G, Smith RE, Rapoza P. Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation: a summary of results from the Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Cesk Oftalmol* 1994; 50(1):3-12.
4. Polack FM: Clinical and pathological aspects of the corneal graft reaction, *Trans Am Acad Ophthalmol* 1973; 77:418-432.
5. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:251-255.

6. Arentsen JJ: Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81:361-402.
7. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea* 2005; 24:292-296.
8. Khodadoust AA. The allograft rejection: The leading cause of late failure of clinical corneal graft. En: Porter R, Knight J (eds): *Corneal graft failure*. Ciba Found Symp 1973; 19:151.
9. Eye Bank Association of America Annual Report, 1993.
10. Batchelor JR, Casey TA, Werb A, Gibbs DC, Prasad SS, Lloyd DF y cols. HLA matching and corneal grafting, *Lancet* 1976; 1:551-554.
11. Boisjoly HM, Bernard PM, Dubé I, Laughrea PA, Bazin R, Bernier J. Effect of factors unrelated to tissue matching on corneal transplant endothelial rejection. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:647-654.
12. The Collaborative Corneal Transplantation Research Group. Design and methods of the collaborative corneal transplantation studies. *Cornea* 1993; 12:93-103.
13. Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV. Langerhans cells of the ocular surface. *Ophthalmology* 1982; 89:700-711.
14. Ross J, He YG, Pidherney M, Mellon J, Niederkorn JY. The differential effects of donor versus host Langerhans cells in the rejection of MHC-matched corneal allografts. *Transplantation* 1991; 52:857-861.
15. Basic and clinical science course. Section 8, External Disease and Cornea, San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2003.
16. Peña RJL, Redel SI, Payahuela DN, Echeverría CS. Trasplante de córnea: Perfil epidemiológico y resultados en 9 años de experiencia. *CIMEL* 2005; 10:14-21.
17. Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal Lymphangiogenesis Evidence, Mechanisms, and Implications for Corneal Transplant Immunology. *Cornea* 2003; 22:273-281.
18. Musch DC, Meyer RF. Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty, *Ophthalmology* 1989; 96:1139-1143.
19. Larkin DF. Corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:649-652.
20. Volker-Dieben HJ, D'Amato J, Kok-Van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987; 15:11-18.
21. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE y cols. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology* 1994; 101:1536-1547.
22. Polack FM. The effect of ocular inflammation on corneal grafts. *Am J Ophthalmol* 1965; 60:259-269.
23. Price MO, Thompson RW Jr, Price FW Jr. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1087-1092.