

11234

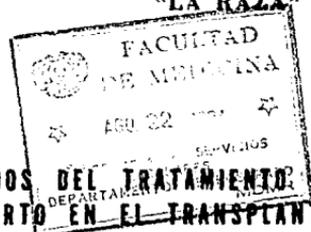
31
Zeje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO**

"LA RAZA"



**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL RECHAZO
AL INJERTO EN EL TRANSPLANTE CORNEAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA**

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DEL CARMEN LAGOS MARTINEZ



**TRABAJA CON
FALLA EN CREDITO**

MEXICO, D. F.

1994

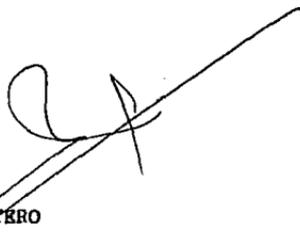


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR LUIS F. PERERA QUINTERO

JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL CENTRO MEDICO " LA RAZA "

DRA. GRACIELA GOMEZ MORAN



MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO " LA RAZA "

AGRADECIMIENTOS

**A LOS QUE CON SU CARINO, APOYO Y CONFIANZA
COLABORARON A LA REALIZACION DE ESTA META**

A MIS PADRES

**DR. RAFAEL LAGOS PEREZ
SRA. AURORA MARTINEZ DE L.**

A MI HIJA

XIMENA

A MI COMPANERO Y AMIGO

RACHIT

**A MIS MAESTROS POR COMPARTIR SU TIEMPO Y
CONOCIMIENTOS**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL RECHAZO
DEL INJERTO EN EL TRANSPLANTE CORNEAL**

DRA. MARIA DEL CARMEN LAGOS MARTINEZ

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	6
ANALISIS ESTADISTICO.....	8
CONCLUSIONES.....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

INTRODUCCION

El trasplante corneal en pacientes seleccionados tiene un exito que excede el 85% ,(1,2).El rechazo inmunologico es la principal causa de fracaso del injerto, cerca del 25% - presentan un cuadro, de estos cerca del 20% son irreversibles,(3).La tasa de exito en corneas altamente vascularizadas es baja,el rechazo reportado es entre el 60 y 90% en - estos casos, el procedimiento en los niños tambien es menos exitoso que en los adultos,(1,4).

El exito del trasplante de un organo esta limitado primariamente por el rechazo al injerto,relacionado a la actividad del sistema inmune celular.Los tejidos alogenicos son reconocidos debido a la presencia de aloantigenos en la - superficie celular agrupados en el sistema HLA (Human leucocyte antigens),localizado en el brazo corto del cromosoma 6,(1,5).Hay dos clases de antigenos HLA, los de la clase I estimulan la proliferacion de celulas T y la produccion de anticuerpos,los de la clase II se encuentran presentes en las celulas del sistema linforeticular ,incluyendo las celulas corneales de Langerhans.El receptor se sensibiliza cuando las celulas del injerto poseen las clases de antigenos I y II que difieren de las del huesped. La respuesta inmune humoral y del sistema ABD tambien se ha involucrado,(5,6,).

Clinicamente el rechazo del injerto puede localizarse a nivel del epitelio, del estroma, o del endotelio corneal. El rechazo epitelial se caracteriza por la presencia de -

una línea elevada generalmente localizada en la periferia del injerto. El estromal se caracteriza por un infiltrado de polimorfonucleares y edema, en la periferia del injerto y generalmente adyacente al área de vascularización. El rechazo endotelial se caracteriza por una reacción en la cámara anterior, precipitados queráticos y edema del injerto, los precipitados queráticos pueden formar una línea en la periferia del injerto, que representa un depósito de linfocitos en el endotelio corneal, que son probablemente células T citotóxicas, (7).

Los esteroides han sido utilizados para la prevención y tratamiento del rechazo al injerto corneal por su particular efectividad de mediación en la inmunosupresión, sus efectos sobre dicho sistema son locales y sistémicos.

A nivel sistémico se ha demostrado que un gran número de linfocitos en el espacio intravascular continúa recirculando con los que se encuentran a nivel extravascular en órganos como la médula ósea, bazo y nódulos linfáticos, los esteroides inducen un cambio en este patrón con secuestro de células T, pueden inducir un aumento en la producción de neutrófilos por la médula ósea, sin embargo impiden la migración de dichas células al sitio de la inflamación. Una disminución en el número de monocitos, eosinófilos y basófilos también se ha observado, resultando a nivel celular en una disminución de la actividad bactericida, una disminución del desarrollo de reacciones de -

hipersensibilidad y en la producción de linfoquina. La -- aplicación topica de esteroides puede inducir una elevación en la presión intraocular en un número significativo de individuos y predisponer al desarrollo o reactivación de infecciones, y de catarata .A nivel sistémico se han reportado efectos adversos a nivel endócrino,neurológico,dermatológico,gastrointestinal,musculoesquelético y de los líquidos y electrolitos,asi como de la función renal y hepática,(4,8,9,10).

La azatioprina es un medicamento que alterna con el metabolismo de las purinas, bajo la forma de 6 mercaptopurina, y por acción de la enzima hipoxantina guanina fosforiltransferasa es convertida a 6 tioinosina 5 fosfato siendo incorporada dentro de los ácidos nucleicos dando lugar a la generación de falsos códigos afectando la respuesta inmune, existen reportes aislados de su uso para el tratamiento del rechazo al injerto en el trasplante corneal.

La azatioprina puede causar alteraciones gastrointestinales, así como leucopenia y trombocitopenia predisponiendo a infecciones, y la inmunosupresión crónica con su uso a largo plazo incrementa el riesgo de neoplasia. (9,11)

Los esteroides y azatioprina son medicamentos utilizados con el propósito de modificar los signos de rechazo inmunológico en el injerto corneal, planteando en el

presente trabajo como >

Ha > La Azatioprina es mejor que los esteroides para modificar los signos de rechazo inmunológico en el injerto corneal.

Ho > La Azatioprina y los Esteroides modifican en forma similar los signos de rechazo inmunológico en el injerto corneal.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes a quienes se efectuó transplante corneal en el Servicio de Oftalmología del Hospital General Centro Medico La Raza, en el período comprendido del mes de Junio de 1989 al mes de Junio de 1992 seleccionando aquellos casos que presentaron uno o mas episodios de rechazo al injerto corneal, de ambos sexos, de cualquier edad, y que recibieron como tratamiento Prednisona ó Azatioprina por mas de un mes a dosis de 50 mg. Se excluyeron los expedientes de los pacientes que recibieron dicho tratamiento fuera del tiempo contemplado, por un motivo ajeno a la presencia de signos de rechazo al injerto y aquellos que lo recibieron por la presencia de dichos signos ante un segundo ó tercer injerto.

Los datos de los expedientes seleccionados se consignaron en hojas tabuladas consignando en cada caso la identificación del paciente, diagnóstico, sexo, edad, el tiempo de presentación y el primer signo de rechazo al injerto corneal, el medicamento utilizado y las modificaciones de el ó los signos de rechazo al 1,3,6 y 12 meses, así como el tiempo total de tratamiento en cada caso.

La muestra fue el total de expedientes localizados que reunieron los criterios de inclusión, representando los resultados en cuadros y gráficas, estos se sometieron a análisis estadístico mediante la Z_p , considerando un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

En el período comprendido del mes de Junio de 1989 al mes de Junio de 1992 en el Servicio de Oftalmología del H.G.C.M. La Raza se efectuaron un total de 201 Transplantes de Córnea, de los que se localizaron y revisaron 123 expedientes, que corresponden al 61.2 % del total, en dos expedientes no se encontraron datos posteriores al procedimiento quirúrgico efectuado, (Gráfica 1).

De 123 expedientes revisados, en 91 (74 %) se reportó un episodio de rechazo al injerto corneal, (Gráfica 2), en 31 de estos casos (34%) el diagnóstico fue de Queratocono, considerándose como de Buen pronóstico, y en 60 casos (66%) con diagnósticos de Leucoma por diferentes causas y Queratopatía Bulosa en que el pronóstico es menos favorable se calificó como Malo (Gráfica 3).

En 33 de los expedientes se encontró que el Rechazo al injerto corneal fue irreversible (36.26%), (Gráfica 4), 7 con diagnóstico relacionado a un Buen pronóstico (21%), y 26 con diagnósticos relacionados a un pronóstico menos favorable (79%), (Gráfica 5).

Sesenta y cuatro expedientes que reunieron los criterios de inclusión fueron seleccionados (70.32%), de ellos 45 correspondieron a pacientes del sexo masculino y 19 al femenino (Gráfica 6), con un promedio de edad de 36.06 años.

En 23 de 64 casos (36%) se utilizó tratamiento con AZATIOPRINA, y en 41 (64%) se utilizó PREDNISONA.

En el primer grupo, 11 casos con diagnóstico de Queratocono y de Leucoma y 5 de Queratopatía Bulosa (Gráfica 7), y en el segundo grupo 15 casos con diagnóstico de Queratocono, 19 de Leucoma y 7 de Queratopatía Bulosa.

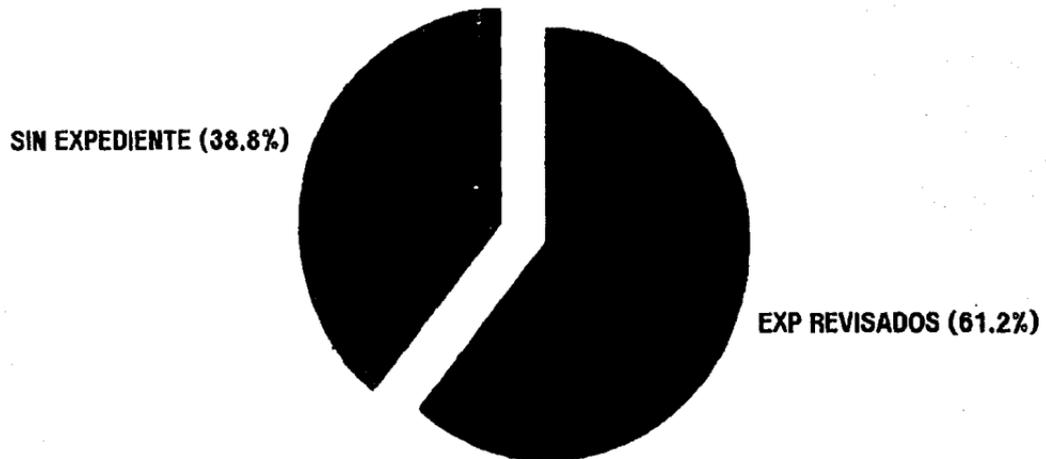
Los signos de rechazo consignados en los casos tratados con Azatioprina fueron Infiltrado estromal en 1 caso y Edema -- Corneal en 22. De los casos tratados con Prednisona 1 presentó línea de rechazo epitelial, 2 infiltrado estromal y 38 -- edema corneal.

Doce de los pacientes tratados con Azatioprina presentaron signos de rechazo al injerto corneal antes de las 6 semanas posteriores a la cirugía, y 11 después de las 6 semanas. Veinte de los pacientes tratados con Prednisona los presentaron antes de 6 semanas y 21 posteriormente.

En doce de los pacientes tratados con AZATIOPRINA (52%) -- los signos de rechazo se modificaron , y en 19 de los tratados con PREDNISONA (46%), representando dichos resultados por Diagnóstico en las Gráficas 9 y 10.

El promedio de uso de Azatioprina fue de 7.21 meses y de -- Prednisona de 4.46 meses.

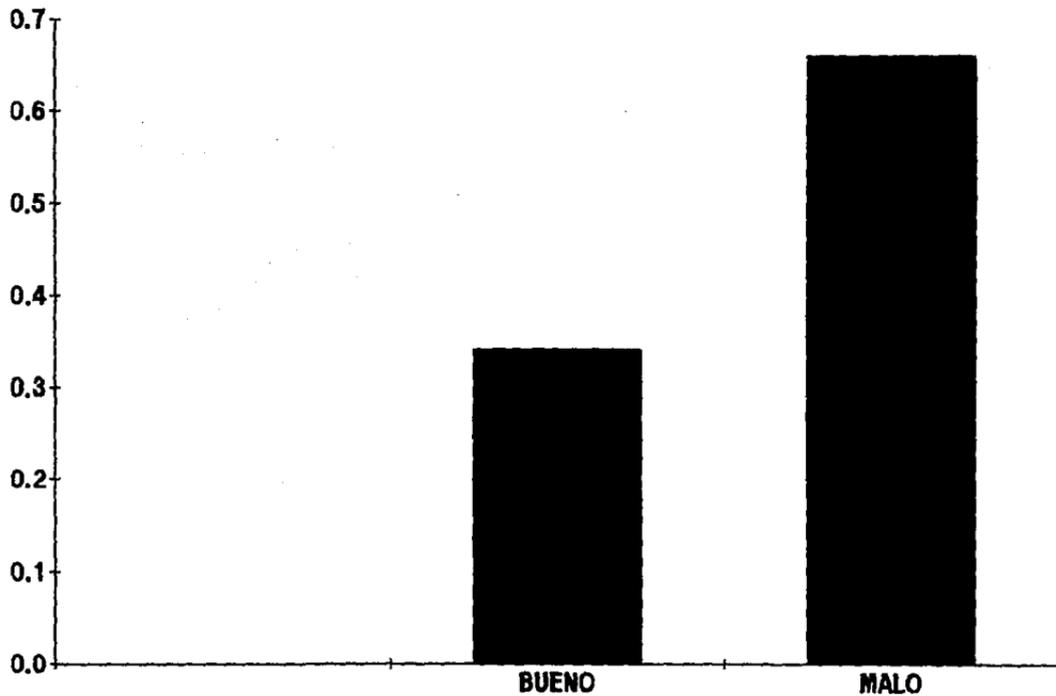
**TOTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
GRAFICA 1**



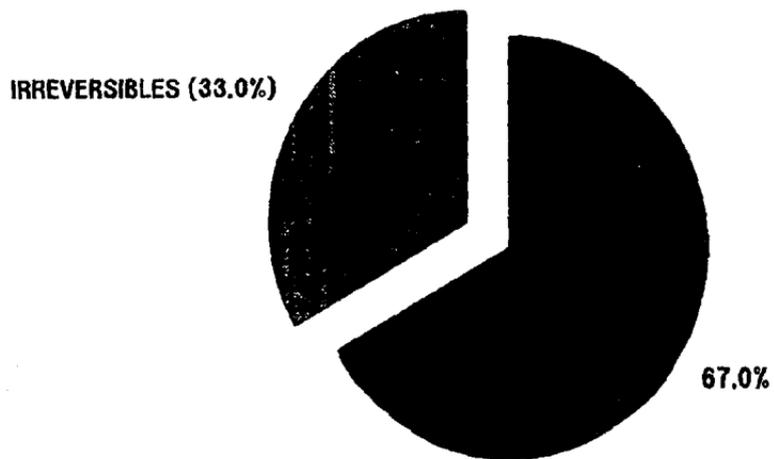
**RECHAZO AL INJERTO CORNEAL
GRAFICA 2**



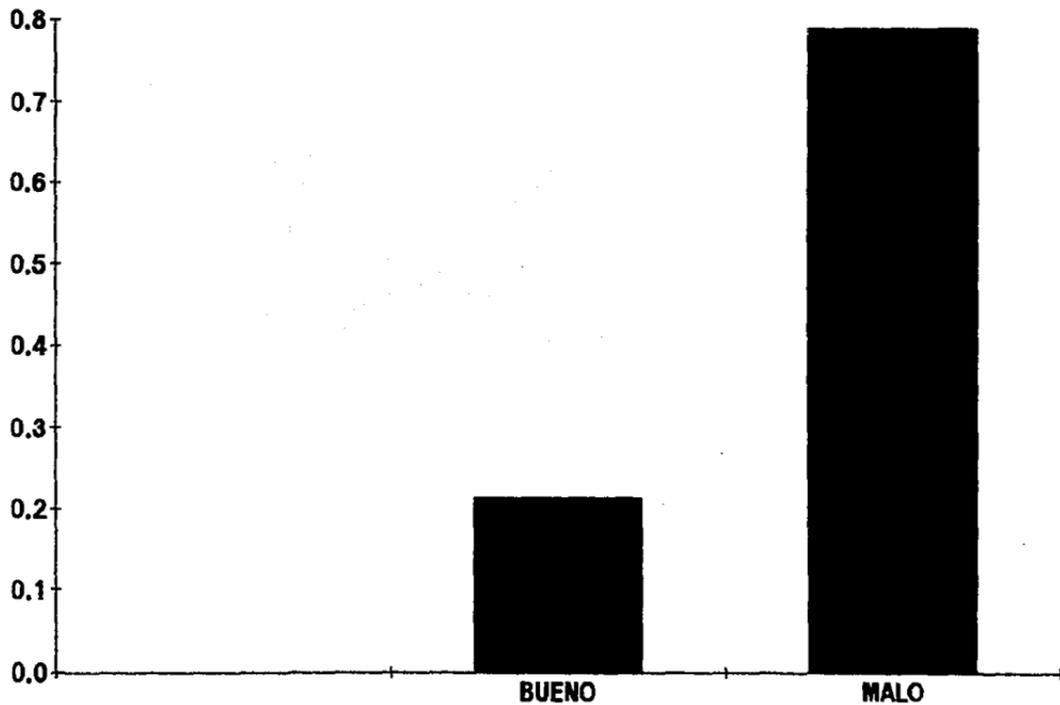
RECHAZO DE ACUERDO AL PRONOSTICO
GRAFICA 3



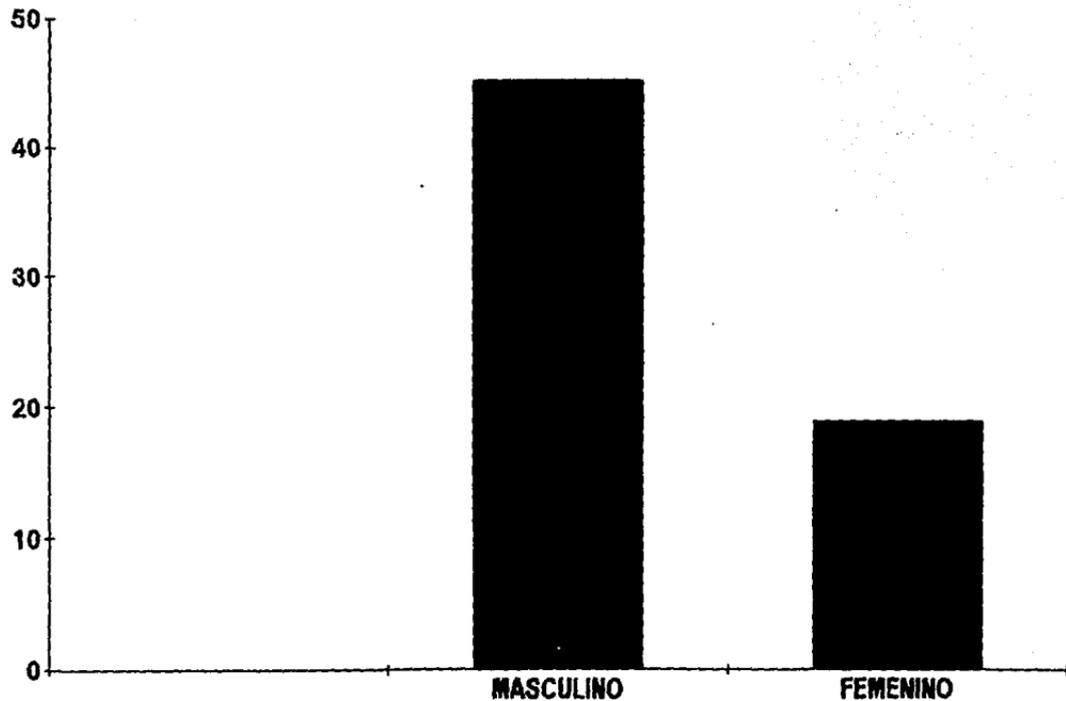
**RECHAZO AL INJERTO CORNEAL
GRAFICA 4**



RECHAZO POR DIAGNOSTICO-PRONOSTICO
GRAFICA 5

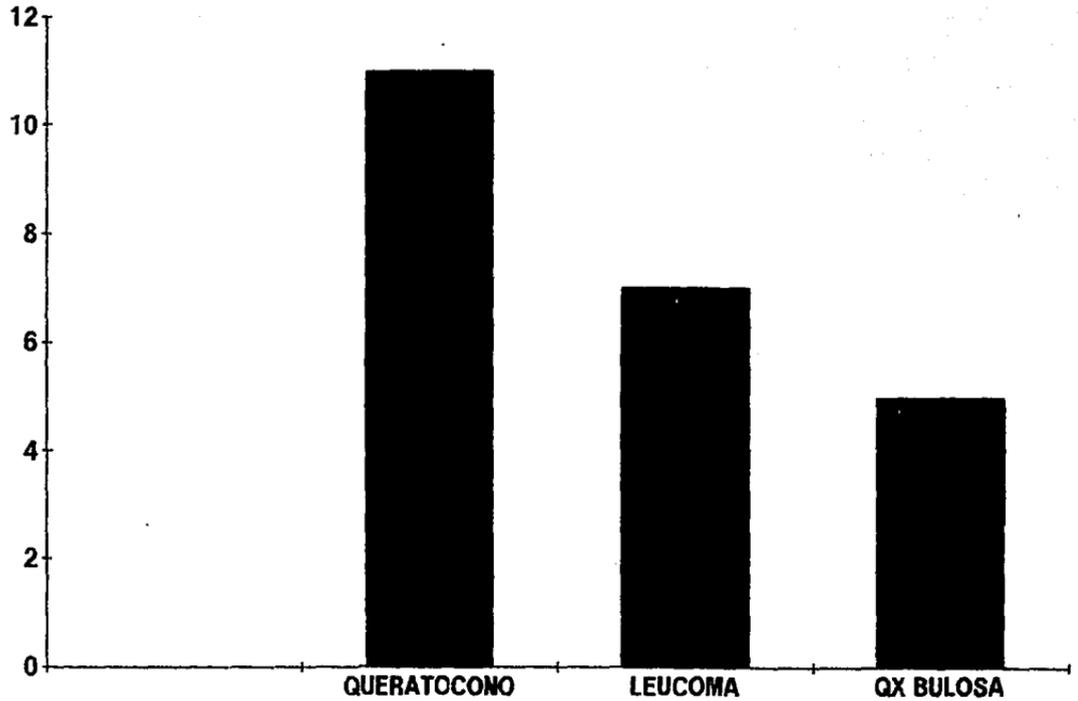


DISTRIBUCION POR SEXO
GRAFICA 6

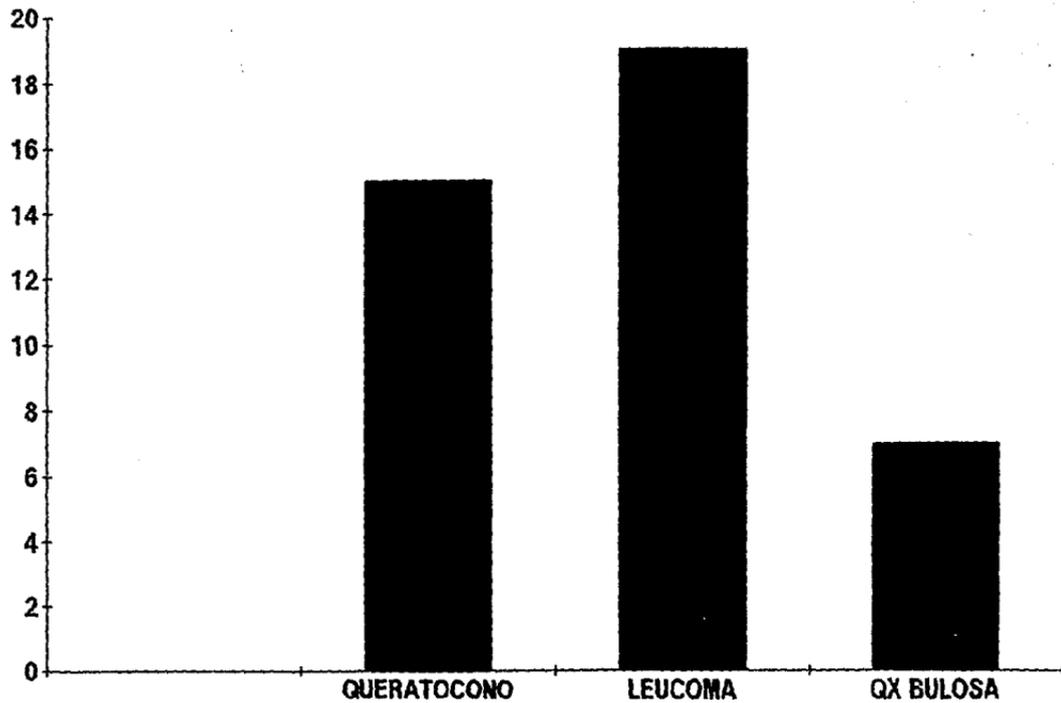


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

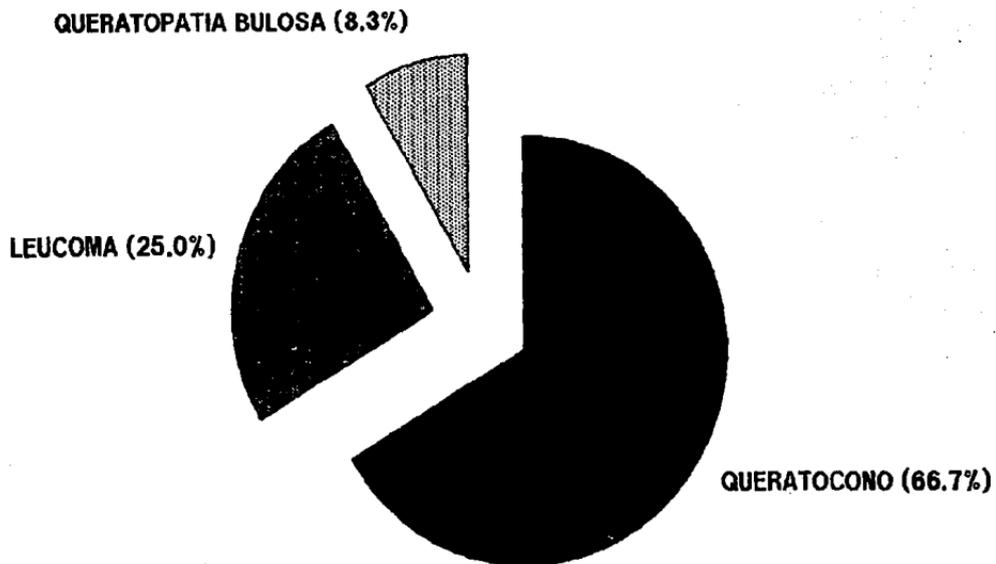
TRATADOS CON AZATIOPRINA
GRAFICA 7



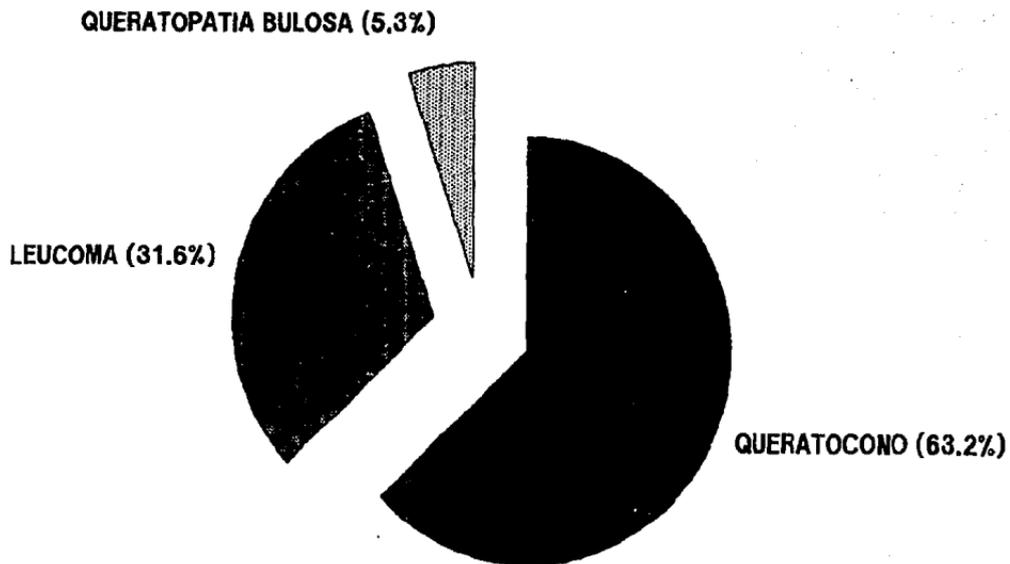
TRATADOS CON ESTEROIDE
GRAFICA 8



**RESPUESTA A AZATIOPRINA
GRAFICA 9**



**RESPUESTA A ESTEROIDE
GRAFICA 10**



ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados al tratamiento del Rechazo al Injerto Corneal fueron sometidos a la Z_p , considerando un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$. En donde la Muestra 1 fueron los casos tratados con Azatioprina (n_1) de los que 12 respondieron al tratamiento (x_1), y la Muestra 2 los casos tratados con Prednisona (n_2) de los que 19 respondieron al tratamiento (x_2).

$$\text{Si } P = x/n \quad P_1 = 0.52 \quad P_2 = 0.46$$

* H_0 - P_1 similar a P_2

$$H_a - P_1 > P_2$$

$$* \alpha = 0.05 = 1.65$$

* Se rechaza H_0 si $Z_p > 1.65$

*

$$Z_p = \frac{x_1/n_1 - x_2/n_2}{\sqrt{\hat{P}(1-\hat{P}) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \quad \hat{P} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$$

$$Z_p = \frac{0.52 - 0.46}{\sqrt{0.48(1-0.48) \left(\frac{1}{23} + \frac{1}{41} \right)}} \quad \hat{P} = \frac{19+19}{23+41} = \frac{31}{64} = 0.48$$

$$Z_p = \frac{0.06}{\sqrt{0.48(0.52)(0.04+0.02)}} = \frac{0.06}{\sqrt{0.48(0.03)}} = \frac{0.06}{\sqrt{0.01}} = \frac{0.06}{0.1} = 0.6$$

* Si 0.6 es < 1.65 se acepta H_0 y se rechaza H_a .

* Sometiendo los resultados por Diagnostico al mismo metodo se encontro que en el caso de Queratocono la $Z_p = -0.21$, para los casos de Leucoma la $Z_p = 0.45$, y para los de Queratopatía Bulosa la $Z_p = 0.27$ por lo que aún por diagnóstico $Z_p < 1.65$.

CONCLUSIONES

Aunque 78 expedientes de pacientes que presentaron un episodio de Rechazo al Injerto Corneal no se localizaron, el Universo de Trabajo y la Muestra fueron representativas, así como el porcentaje de casos que reunieron los criterios de inclusión. El porcentaje de Rechazo global encontrado en este estudio, es superior al reportado por los Autores al igual que los Fracayos del Injerto (Rechazo irreversible), sin embargo al analizarlos por su Diagnóstico-Pronóstico, los resultados encontrados en este estudio son similares (1,3,4).

El resultado del Análisis Estadístico rechazó la Hipótesis Alternativa, demostrando que los signos de Rechazo al Injerto en el Transplante Corneal no se modifican más con el tratamiento a base de Azatioprina, concepto vertido ya por algunos autores (11), por lo que aunado a sus reacciones secundarias su indicación debe efectuarse en base al concienzudo juicio del riesgo-beneficio, o cuando por idiosincracia del paciente a otros medicamentos esta es la única alternativa de tratamiento. Consideramos que dada la necesidad de la disposición de tejidos ante la demanda de pacientes que requieren Transplante Corneal este estudio puede servir de base para futuros trabajos con el uso de medicamentos en forma profiláctica, dado el alto índice de rechazo, así como en aquellos casos considerados como de mal pronóstico para el éxito de este procedimiento y optimizar la disposición de tejidos.

BIBLIOGRAFIA>

- 1.-Mader TH,Stulting DR.The high-risk penetrating keratoplasty.En>Stamper RL,Obstbaum SA.Cataract and intraocular lens Surgery.Ophthalmology Clinics of North America.Filadelfia>WB Saunders,1991>4>411-23.
- 2.-Girard LJ,Esnaola N,Rao R,Barnett L, El Maghraby A,Canizalez R.Allograft rejection after penetrating keratoplasty for keratoconus.Ophthalmic Sur,1993>24>40-3.
- 3.-Ruiz MJ,Teran O.Deteccion de anticuerpos citotoxicos en pacientes transplantados de cornea.Rev Mex Oftalmol 1991>65>61-4.
- 4.-Hill JC.The use of cyclosporine in High-risk keratoplasty.Am J Ophthalmol 1989.107>506-10.
- 5.-Erlanger HN,Cutler RE.Immunogenetics of Renal Transplantation.Dialysis & Transplantation.1990>19>251-3.
- 6.-Yunis EJ,Yunis I.Update of the Human Histocompatibility complex.Transplant Proc.1991>23>1734-7.
- 7.-Chandler JW.Immunologic Considerations in Corneal Transplantation.En>The Cornea.Kaufman,et.al.Churchill Livingston.New York.1988>28>725-41.
- 8.-Hill JC,Maske R.An animal model for corneal graft rejection in high risk keratoplasty.Transplantation.1988 46>26.
- 9.-Nussenblatt BR,Palestine AG.Philosophy,Goals and Approaches to Medical Therapy.En>Uveitis.Year Book Medical Publishers,Inc.1989>7>104-32.

10. Clamen HN. Anti inflammatory effects of corticoste -
roids. Clin Immunol Alergy. 1984.4>317-29.

11. -Sanchez F, Rojas JA. Comparison of cyclosporine, aza
thioprine and prednisone in the prevention of graft
rejection for high risk corneal transplants. Invest
Ophthalmol & Vis Sc 1993>34>1100.