



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEDE SXXI
OFTALMOLOGÍA**

**INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO COMO FACTOR DE RIESGO
DE EPISODIO DE RECHAZO EN PACIENTES CON TRASPLANTE CORNEAL EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES
ANIDADOS EN UNA COHORTE**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
ARTURO CARRASCO QUIROZ**

**TUTOR
DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Colaboradores

QFB Magdalena Rojas Uribe, adscrita al módulo de Investigación del Hospital de Especialidades CMNSXXI

Dra. Karla Verdiguél Sotelo, adscrita al servicio de oftalmología clínica de trasplante corneal del CMN La Raza

Biol. María Luisa Arellano, adscrita al módulo de Investigación del Hospital de Especialidades CMNSXXI

Pasante QFB Daniel Vicente Cervantes, pasante servicio social 2012 en el módulo de Investigación del Hospital de Especialidades CMNSXXI

Servicios participantes

Servicio oftalmología HECMNSXXI IMSS

Banco de Sangre del CMNSXXI IMSS

Coordinación de donación del Hospital de Especialidades CMNSXXI IMSS

Archivo Clínico del HECMNSXXI IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 29/08/2011

DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

COMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE RECHAZO EN PACIENTES CON TRASPLANTE CORNEAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO EN UNA COHORTE

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-109

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

ESTADO DE GUERRERO

Autorización Ajuste del título de proyecto de Investigación por el Subcomité Académico

Comisión científica (18 y 19 noviembre 2011) Num: AA4-(CM/SCA/SO140/12)

ASUNTO	TITULO INICIAL	TITULO PROPUESTO	JUSTIFICACIÓN	No. DE ACUERDO
1. Solicitud de autorización de ajuste de título de proyecto de investigación.	"Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO como factor pronóstico de rechazo en pacientes con trasplante corneal categoría de riesgo I, III y IV".	"Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO como factor de riesgo de episodio de rechazo en pacientes con trasplante corneal en el Hospital de Especialidades CMN SXII. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte".	Derivado de las observaciones realizadas en el Seminario de Investigación y por el Comité de Seguimiento en los Coloquios Universitarios se decidió solicitar la modificación del título propuesto inicialmente. - Se cambió el tipo de estudio, de pronóstico a uno de causalidad (riesgo) ya que estaba mal planteado el título inicial. - En base a los avances científicos recientes y a una mejor búsqueda bibliográfica se incluyeron también pacientes de categoría I pretrasplante y no solo de las categorías I, III y IV y se englobaron en las palabras "pacientes con trasplante corneal" en el título. - Se agregó también el lugar del estudio y el tipo de estudio en el título.	El Subcomité Académico autoriza el ajuste de título de proyecto de investigación solicitado por el alumno Carrasco Quiroz Arturo. Se sugiere al alumno que el ajuste de título de proyecto de investigación se acote al nombre del estudio. AA4-(CM/SCA/SO140/12)
OBSERVACIONES DE LA COMISIÓN CIENTÍFICA (18 y 19 DE NOVIEMBRE DE 2011):				
Cumple con los requisitos señalados.				

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Abreviaturas	6
Resumen	7
Antecedentes	8
Justificación	16
Planteamiento del problema y Pregunta de investigación	17
Hipótesis	17
Objetivos	17
Pacientes, material y métodos	18
Variables	21
Descripción general del estudio	25
Análisis estadístico	26
Apartado de Aspectos éticos	27
Resultados	28
Discusión	37
Conclusiones	41
Anexo 1.	42
Hoja de recolección de datos	
Anexo 2.	43
Carta de consentimiento informado	
Anexo 3.	45
Tabla Compatibilidad grupo sanguíneo Donador-Receptor	
Bibliografía	46

ABREVIATURAS

QPP: Queratoplastía parcial penetrante

TC: Trasplante corneal

HECMNSXXI: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

MHC: Major Histocompatibility Complex. complejo mayor de histocompatibilidad

CCTS: Collaborative Corneal Transplantation Studies. Estudio Colaborativo de Trasplante Corneal

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

DALK: Trasplante Anterior Lamelar Profundo

RESUMEN

INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO COMO FACTOR DE RIESGO DE EPISODIO DE RECHAZO EN PACIENTES CON TRASPLANTE CORNEAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADOS EN UNA COHORTE.

Carrasco-Quiroz Arturo¹, Chávez-Negrete Adolfo², Rojas-Uribe Magdalena³, Verdiguél-Sotelo Karla⁴

ANTECEDENTES. El trasplante corneal es el más frecuentemente y exitoso del mundo, aún así el índice de fallo a 6 años alcanza el 35%. Su falta de vascularización y el privilegio inmunológico son factores que influyen en su tasa de éxito (90% categoría pronóstica I a 1 año). La compatibilidad sanguínea entre donador y receptor no se realiza rutinariamente en nuestro país por ser controversial en el papel que juega en el episodio de rechazo.

OBJETIVO: Comparar el riesgo de presentar episodio de rechazo corneal entre los pacientes trasplantados con y sin compatibilidad sanguínea ABO durante los primeros 6 meses postrasplante.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo. Se revisaron expedientes y pacientes con trasplante de córnea procedente de donación multiorgánica de 2005 al 2012. Se determinó la compatibilidad sanguínea de los pacientes trasplantados.

RESULTADOS: Se revisaron expedientes de 101 trasplantes y todas las variables confusoras que pudieran influir en el rechazo corneal además de la incompatibilidad sanguínea. Las variables que más influyeron en el episodio de rechazo fueron: grupo prequirúrgico de riesgo alto (OR 7.66, $p < 0.000$), tamaño del injerto de alto riesgo $< 7.50\text{mm}$ o $> 8.50\text{mm}$ (OR 4.2, $p < 0.006$), incompatibilidad al grupo sanguíneo (OR 3.7, $p < 0.002$), género femenino (OR 2.73, $p < 0.013$) y mayores de 60 años (OR 2.54, $p < 0.029$). Las variables presencia de comorbilidades sistémicas, cirugía combinada, tiempo quirúrgico mayor a una hora y complicaciones postquirúrgicas no mostraron diferencias significativas.

CONCLUSIONES: La compatibilidad de grupo sanguíneo es un estudio que se debe realizar de rutina para disminuir el riesgo de episodio de rechazo. Se recomienda la realización un estudio prospectivo.

PALABRAS CLAVE: Trasplante corneal, episodio de rechazo corneal, incompatibilidad sanguínea

¹Oftalmólogo adscrito al servicio de Oftalmología de la UMAE HE CMNSXXI . Alumno de Maestría en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud de la UNAM, con sede en Centro Médico Nacional SXXI email: arturocarrascoquiroz@yahoo.com

² Doctor en Investigación en Medicina, Investigador Nacional Nivel 3 del Sistema Nacional de Investigadores, Jefatura Educación e Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI. email: achavezn@gmail.com

³ QFB adscrita al Módulo de Investigación del Hospital de Especialidades CMNSXXI. email: mmrojasu@yahoo.com.mx

⁴ Oftalmóloga adscrita al servicio de Oftalmología de la UMAE CMN La Raza. Subespecialista en Córnea y Cirugía Refractiva. email: dalinde_karlaverdiguél@hotmail.com

ANTECEDENTES

La queratoplastia o trasplante corneal (TC) es un procedimiento quirúrgico en el cual el tejido corneal anormal del huésped es sustituido por tejido corneal de un donante sano. El trasplante puede ser de espesor completo, también llamado queratoplastia parcial penetrante (QPP), o de espesor parcial (queratoplastia laminar).¹ Debido a los avances tecnológicos quirúrgicos recientes han surgido otro tipo de trasplantes más específicos de acuerdo a la sustitución de alguna de las capas corneales como el Trasplante Anterior Lamelar Profundo (DALK por sus siglas en inglés), la Queratoplastia Lamelar Automatizada entre otras, técnicas aún no popularizadas en nuestro medio.

El trasplante corneal es la técnica de trasplante de órganos más frecuentemente realizada en el mundo y la que mayor éxito tiene. Anualmente se realizan en el mundo más de 100 000 trasplantes de córnea siendo Estado Unidos el país que más trasplantes realiza con 46 196 en el 2011.² En México se realizaron en el año 2012, 2907 trasplantes de córnea siendo el Distrito Federal la entidad que más trasplantes realiza en la República Mexicana con 1267 córneas trasplantadas en 2012³. Al día de hoy 03 julio 2013, se han realizado en Méxicio 1364 trasplantes de córnea y 7388 pacientes se encuentran en espera de un trasplante corneal.⁴ El Instituto Mexicano del Seguro Social es una de las Instituciones que más trasplantes de córnea realiza al año siendo el queratocono y la queratopatía bullosa las causas principales de trasplante (24% queratocono y 24% queratopatía bullosa).^{3,5}

Existen diversas indicaciones para la realización de un trasplante corneal:

1. Óptico. Se realiza con el propósito de mejorar la visión. Las indicaciones más importantes son el queratocono, queratopatía bullosa, distrofias diversas, degeneraciones y cicatrización corneal con leucoma residual entre otras patologías.
2. Tectónico. Se lleva a cabo con el objetivo de restaurar o conservar la integridad corneal y del globo ocular en aquellas patologías como la perforación corneal traumática, ectasias corneales complicadas con adelgazamiento del estroma y descematoceles entre otras.
3. Terapéutico. Su finalidad es eliminar el tejido corneal infectado en ojos que no responden al tratamiento antimicrobiano por ejemplo en queratitis bacterianas y micóticas entre otras.
4. Cosmético. Puede realizarse en raras ocasiones para mejoría del aspecto del ojo. Se ha vuelto en un procedimiento cada vez menos realizado por la disponibilidad actual de lentes de contacto cosméticos y prótesis oculares.⁶

Un trasplante de córnea óptico se considera exitoso cuando existe transparencia corneal y presenta mejoría en al menos 2 líneas en la escala de agudeza visual de Snellen postquirúrgico. En los trasplantes de córnea tectónicos, terapéuticos y cosméticos se considera exitoso cuando cumplen su fin de conservar la integridad corneal, eliminar el tejido infectado o mejorar el aspecto del ojo respectivamente.

A pesar de que en la literatura se refiere que la córnea es el tejido que mayor éxito tiene entre los trasplantes, se estima que el índice de falla de la queratoplastia a 5 años en presencia de factores de riesgo es alrededor del 50%, porcentaje por arriba de órganos parenquimatosos como riñón, corazón e hígado.⁷ El rechazo inmunológico es la causa más común de injerto fallido en el periodo postoperatorio tardío. El índice de episodio de rechazo es mayor durante el primer año de cirugía pudiendo alcanzar cifras hasta del 50% de los pacientes trasplantados, siendo este episodio de rechazo reversible en más del 63-90% de los casos con medicamentos esteroideos.^{8,9} Durante el primer año esta incidencia de rechazo aumenta durante el segundo y sexto mes postoperatorio, debido al retiro paulatino de medicamentos esteroides tópicos, y disminuye posteriormente para volverse muy poco frecuente después del segundo año aunque se han descrito casos incluso después de 10 años o más.¹⁰

En el trasplante de córnea hay liberación continua de antígenos a través de la córnea, por lo que siempre existe la posibilidad presentar algún episodio de rechazo. Esta reacción inflamatoria puede presentarse en cualquier capa de la córnea por separado o todas a la vez, desde el epitelio hasta el endotelio. Este rechazo puede clasificarse en falla primaria y falla tardía. En la falla primaria se caracteriza por que el injerto falla desde el momento mismo de la cirugía presentando edema, presenta ganancia mínima o pérdida general de la transparencia que persiste por más de 3 semanas aún con tratamiento. Este tipo de falla es poco frecuente y su desarrollo puede indicar sensibilización previa debido a la presencia de los antígenos compartidos, además de que es muy grave y esta mediado por anticuerpos mediados por células. La falla tardía se desarrolla después de tres semanas o en cualquier momento después del trasplante. Este se caracteriza por presentar opacidad corneal, edema gradual difuso, presencia de precipitados y vascularización corneal superficial y profunda.⁷ En todos los casos de falla de injerto el diagnóstico se realiza clínicamente por medio de una exploración oftalmológica con lámpara de hendidura.

El primer trasplante de córnea fue realizado antes de que se tuviera conocimiento del Complejo Principal de Histocompatibilidad o Human Leucocyte Antigen (MHC o HLA) y antes de que los corticoesteroides estuvieran disponibles en oftalmología. A pesar de esto, los trasplantes de córnea han tenido grandes éxitos debido en gran medida al privilegio inmunológico del que goza. Los fenómenos de privilegio inmune se producen en sitios aislados como el Sistema Nervioso Central, trompas de Falopio, interfase feto-materna, testículos y cámara anterior del ojo. El privilegio inmunológico es la suma de adaptaciones anatómicas, fisiológicas, inmunológicas y mecanismos que de forma conjunta regulan, neutralizan o eliminan los elementos efectores inmunitarios que pueden dañar los tejidos que tienen capacidad regenerativa limitada.¹¹

Gracias a este privilegio, se pueden hacer trasplantes de córnea sin aplicar medicamentos inmunomoduladores sistémicos. En el ojo este inmunoprivilegio es expresado de forma permanente en la córnea, retina y cámara anterior. Se caracteriza por la ausencia de ganglios linfáticos, vasos sanguíneos y una restricción de paso de células y moléculas. Además hay presencia de inmunomoduladores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) capaz de contrarrestar a las citocinas proinflamatorias e inhibe la proliferación de linfocitos T y

reduce la expresión de moléculas del MHC II y coestimuladoras, corticoesteroides e inhibidores del complemento.^{5,12}

Además del privilegio inmunológico oftalmológico, existen factores en el paciente receptor, en la córnea donada, en el paciente donador y en el procedimiento quirúrgico que pueden modificar el pronóstico final del trasplante así como el riesgo de presentar algún episodio de rechazo corneal.

FACTORES DEL PACIENTE RECEPTOR

En cuanto al paciente receptor el pronóstico para la transparencia y la conservación del tejido esperado posterior al trasplante corneal dependerá en gran medida de la patología corneal de base dividiendo el pronóstico para un trasplante corneal en 4 categorías:

Categoría I. Pronóstico excelente. A este grupo pertenecen las córneas con alteración central y arquitectura periférica normal. Existe una adecuada sensibilidad corneal, la película lagrimal se encuentra normal así como el microambiente de los párpados se halla sin alteraciones. A esta categoría pertenecen patologías como el queratocono central o paracentral, cicatriz inactiva o granular, distrofia de Fuchs central temprana, cicatrices paracentrales o centrales, rechazo a injerto temprano. En ellas el pronóstico de éxito suele ser superior a un 90%.

Categoría II. Pronóstico Muy bueno. Se incluyen lesiones corneales que involucran parte o toda la periferia corneal y/o con una vascularización de menos de dos cuadrantes corneales. Por ejemplo la queratopatía bullosa pseudofáquica o afáquica, distrofia de Fuchs difusa, queratitis herpética inactiva, síndromes endoteliales iridocorneales y queratitis intersticial. El pronóstico es muy bueno de hasta un 80-90%.

Categoría III. Pronóstico regular. Los pacientes en este grupo se caracterizan por córneas alteradas en su espesor normal, incluyendo una gran parte de la zona del receptor adyacente al limbo por ejemplo, queratoglobo, degeneración marginal pelúcida, distrofia endotelial hereditaria congénita, queratitis por herpes simple activo, queratitis bacteriana activa, queratitis fúngica activa, distrofias congénitas, distrofias endoteliales hereditarias, quemaduras químicas leves a moderadas, queratitis sicca, perforaciones corneales, descematoceles periférico. El pronóstico de éxito en este grupo es del 50-80%.

Categoría IV. Pronóstico malo. Este grupo se caracteriza por reemplazamiento fibrovascular severo de la córnea con isquemia conjuntival, obliteración de la cámara anterior, pérdida de la sensibilidad corneal y ojo seco severo. Algunos de los ejemplos son el penfigoide ocular, síndrome de Stevens-Johnson, glaucoma congénito, múltiples fallas a injerto, síndrome de segmentación de la cámara anterior y enfermedad neurotrófica entre otras. El pronóstico de este grupo es malo con un porcentaje de éxito menor al 50%.¹³

Otros factores del receptor, además del diagnóstico prequirúrgico, que influyen en el pronóstico final de transparencia y conservación del tejido trasplantado es la presencia de vasos sanguíneos en la córnea receptora. Una mínima vascularización puede ser suficiente para reducir

el privilegio inmunológico de la córnea. Córneas con más de un cuadrante de vascularización tienen un mayor riesgo de presentar rechazo.¹⁴

La integridad de los anexos oculares, el adecuado parpadeo y función lagrimal, la presencia de células madre limbares, la ausencia de hipertensión ocular así como de actividad inflamatoria activa como uveítis o queratitis son factores a tomar en cuenta para un favorable pronóstico del trasplante corneal.¹⁵

FACTORES DEL TEJIDO CORNEAL DONADO

El tejido corneal donado debe cumplir características mínimas necesarias para que el trasplante mantenga su transparencia, funcionalidad y propósito.

La córnea se compone anatómicamente de 6 capas llamadas epitelio, capa de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio corneal, cada una con funciones y características específicas. El endotelio, que mide alrededor de 4 micras, es la capa interna de la córnea que se considera la más importante para el éxito de un trasplante corneal. Por medio de un microscopio especular se puede apreciar que la capa endotelial es una monocapa de células de forma hexagonal, distribuidas homogéneamente y que dan la imagen de “panal de abejas”.¹⁶ Su principal función es la regulación de los líquidos en el estroma para conservar su transparencia. La disposición geométrica de las células permite un mejor recubrimiento de la superficie facilitando la función de barrera que no es totalmente impermeable sino que permite cierto intercambio de agua y solutos lo que produce una deshidratación de la córnea básica para lograr su transparencia.

Está demostrado que la probabilidad de sobrevida del injerto es proporcional a la funcionalidad y número de células existentes en la capa endotelial de la córnea trasplantada. Para que un injerto corneal sea exitoso la función adecuada de cuando al menos 50% de las células endoteliales es necesaria. Se consideran criterios de exclusión para el uso de córneas para trasplante la existencia de una densidad endotelial central media menor de 1500 células/mm² así como la presencia de un porcentaje de células lesionadas superior al 20%. Estos criterios son indispensables ya que está reportado la existencia de un declive exponencial de la densidad celular durante los primeros años del trasplante relacionada con el trauma en cirugía, hipertensión ocular, ataques inmunológicos y otros problemas postoperatorios.¹⁷ La mayoría de las instituciones públicas del país carecen de un microscopio especular de banco de ojos para cuantificar el conteo endotelial por lo que una buena exploración de la calidad del tejido corneal donado con lámpara de hendidura y realizado por un oftalmólogo experto ha sustituido en medida de lo posible esta carencia del microscopio especular en nuestro medio.

Las células de Langerhans son una subpoblación de células dendríticas que cuya función primordial es la presentación de antígenos y son integrantes de epitelios poliestratificados planos, timo, ganglios linfáticos y bazo. El epitelio de la córnea como revestimiento del globo ocular actúa como defensa y barrera impidiendo el contacto directo de diferentes elementos biológicos, físicos

y químicos con los tejidos internos evitando así su desequilibrio funcional. Las células de Langerhans intervienen en la captación de antígenos en las superficies epiteliales, su procesamiento y posterior presentación a los Linfocitos T CD4+ para que a su vez inicien la respuesta inmunológica. Las células de Langerhans se encuentran distribuidas numerosamente en el epitelio corneal adjuntas al limbo esclerocorneal siendo ausentes en la córnea central. La tasa de éxito de los trasplantes corneales en gran medida se debe a la falta de vascularización corneal y a la baja cantidad de células de Langerhans en la córnea lo cual provoca incapacidad de inducir inmunidad cuando se trasplanta a un receptor diferente.¹⁸ Diversos estudios han demostrado que el tamaño del injerto puede influir en el pronóstico del trasplante, mientras más pequeño el tamaño del injerto trasplantado, mejor pronóstico por menor número de Células de Langerhans en la córnea central o paracentral.

En cuanto al factor de conservación del tejido corneal donado es necesario un adecuado medio de preservación que permita conservar el tejido el mayor tiempo posible sin que pierda sus características estructurales antes de ser trasplantado al receptor. En la actualidad existen diferentes medios de preservación como el cultivo tisular, la criopreservación y los medios líquidos de cultivo enriquecidos a baja temperatura +4°C, como el medio K-Sol, Dexol y el más utilizado en nuestro medio, el Optisol GS. El Optisol GS contiene diferentes componentes como condroitín sulfato, Dextran, bicarbonato de sodio, gentamicina, sulfato de estreptomina, aminoácidos, piruvato de sodio entre otros que permiten conservar el mayor número de células endoteliales y el botón corneal en buen estado general hasta por 12-15 días. Todos los pacientes se trasplantan en el HECMNSXXI antes de los 14 días posterior a la donación. Cuando una córnea está próxima a cumplir 14 días en refrigeración por falta de pacientes receptores, ésta se dona a investigación o se traslada a otra Unidad Médica del Seguro Social.

FACTORES DEL PACIENTE DONADOR

La edad del donante es un factor a considerar para la supervivencia del injerto. Si bien se ha sugerido que las córneas donantes jóvenes presentan mayor carga inmunológica con el subsecuente aumento del riesgo de rechazo, también es cierto que córneas jóvenes cuentan con mayor número de células en la capa endotelial indispensables para el buen funcionamiento del injerto. En términos generales se establece que pacientes mayores de 60 años tienen menor riesgo de presentar rechazo y los niños más riesgo de rechazo corneal.

La histocompatibilidad entre el paciente donador y receptor es un estudio que no se realiza de rutina debido a que no se ha demostrado que exista mayor sobrevida del injerto.²⁵ Los genes que codifican los antígenos del MHC pueden dividirse en:

1. Antígenos MHC I: localizadas en todas las células nucleadas que a nivel corneal corresponden a células epiteliales, estromales y endoteliales.
2. Antígenos MHC II: expresadas en las células con función inmune que en la córnea quedan restringidas a las Células de Langerhans.

Los linfocitos T citotóxicos solo reconocen antígenos en asociación con moléculas de clase I, mientras que los linfocitos T cooperadores sólo lo hacen en asociación con las moléculas de clase II.

La activación de los linfocitos T CD4+, al reconocer al antígeno sobre las células presentadoras de antígeno, provoca la liberación de mediadores (citocinas) que atraen a los macrófagos y aumentan el número de Linfocitos T Citotóxicos frente a moléculas de clase I. Son estos linfocitos los responsables de la lesión celular que conduce al rechazo. Por esta razón, se ha intentado buscar una histocompatibilidad entre el donante y el receptor. Existen diversos estudios prospectivos y retrospectivos acerca del tipaje MHC que confieren un aumento en la sobrevivencia del injerto en pacientes de alto riesgo (presencia de dos o más cuadrantes de vascularización corneal; rechazos previos en este ojo) cuando existe compatibilidad MHC I. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias significativas en este tipo de compatibilidad. Los datos sobre la relevancia de los antígenos MHC II son todavía más ambiguos. Debido al elevado costo, la gran variedad en los resultados de la compatibilidad por MHC y que se ha demostrado que no existe beneficio en cuanto a la tipificación su uso no se realiza normalmente.²⁵

La compatibilidad del grupo sanguíneo ABO entre el donador y el receptor es sin duda un examen primordial para el éxito de los trasplantes de riñón¹⁹ y relativa en el trasplante de hígado²⁰. En la córnea la falta de vascularización y su privilegio inmunológico han sido los factores primordiales para su elevada tasa de éxito en los pacientes con categoría de riesgo I y II. El beneficio de la compatibilidad sanguínea ABO es controversial en cuanto al papel que juega en el pronóstico de rechazo corneal.²¹

La expresión de grupo sanguíneo ABO y células hematopoyéticas en córneas humanas ha sido motivo de polémica en los últimos años. Los primeros trabajos publicados en 1985 demostraron la existencia de antígenos ABH solamente en la capa de células epiteliales de la córnea así como antígeno vascular endotelial (HuEE12) en la capa endotelial sugiriendo una posible relación entre el endotelio corneal y su contraparte inmunológica vascular.²²

En 1998, Ardjomand et al,²³ demostraron la expresión de antígenos A y/o B en el estroma, endotelio y epitelio corneal en pacientes con córneas inflamadas o enfermas incluyendo queratocono. Esta expresión de antígenos A y/o B se correlacionaron directamente con el grupo sanguíneo del paciente en todos los casos. En el año 2005 el mismo autor estudio las córneas extraídas de pacientes con rechazo corneal y demostró la presencia de antígenos de grupo sanguíneo A o B en dichos tejidos, mostrando el papel que juegan estos antígenos en el rechazo corneal.²⁴

Se han realizado diferentes estudios con el fin de valorar el papel que juega en el trasplante corneal la compatibilidad sanguínea ABO entre el paciente donador y receptor. La mayoría de ellos con resultados controversiales.

En 1994 se realizó El Estudio Colaborativo de Trasplante Corneal "The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS)"²⁵ con el fin de determinar si la histocompatibilidad (HLA)

inflúa en la incidencia de rechazo corneal e indirectamente se estudió la compatibilidad grupo sanguíneo. Se reportó que la histocompatibilidad donador-receptor no tenía un efecto a largo plazo en el éxito del trasplante corneal en pacientes de alto riesgo de rechazo. El CCTS sugirió en su lugar realizar la compatibilidad del grupo ABO ya que puede ser efectiva en el éxito del trasplante corneal. La compatibilidad sanguínea grupo ABO no es un examen de rutina en el trasplante corneal. Después de 3 años de seguimiento, se encontró que los pacientes que recibieron córneas con compatibilidad de antígenos no tuvieron una evolución mejor que los pacientes con pobre compatibilidad HLA. Pacientes con compatibilidad sanguínea tuvieron mejor pronóstico (31% rechazo corneal) que los pacientes con incompatibilidad (41% rechazo corneal). También se planteó la eficacia de la aplicación postoperatoria de esteroides tópicos. El combinar grupo sanguíneo y un tratamiento postoperatorio con esteroides tópicos pueden ser más efectivos y económicos en pacientes con trasplante de córnea que la tipificación grupo HLA.

Otros estudios llevados a cabo por Roy et al ²⁶ en 1997 al contrario de lo estipulado por el CCTS determinaron que la compatibilidad sanguínea pudiera influir positivamente en la supervivencia del tejido corneal en corneas no vascularizadas, no así en los receptores con corneas vascularizadas.

El estudio de donación corneal “The Corneal Donor Study” ²⁷ del año 2009 analizaron la compatibilidad sanguínea en 1002 pacientes del grupo de riesgo I (distrofia de Fuchs y queratopatía bullosa pseudofáquica) en donde se demostró que el análisis de la compatibilidad sanguínea no está indicada ya que no aumenta el riesgo de fallo en el trasplante atribuible a rechazo corneal. Este estudio excluyó pacientes de mayor riesgo como los del grupo II, III y IV que pudieran presentar vascularización corneal o procesos inflamatorios-infecciosos que son factores que disminuyen el éxito del trasplante.

Otros autores difieren unos de otros en cuanto al papel del grupo ABO en el rechazo corneal e incluso algunos son contradictorios. Mehri et al ²⁸ obtuvo un 30% de éxito entre 50 trasplantes corneales con grupo ABO compatible y un 39% entre 18 trasplantes ABO incompatibles. Allansmith et al ²⁹ tuvo una tasa de éxito del 92% en el grupo ABO compatible versus 89% en el grupo ABO no compatible. Peris-Martínez et al ³⁰ demostraron una tasa de éxito de 83% en el grupo compatible y del 54% en el grupo no compatible, demostraron además que estas diferencias están mediatizadas por la patología corneal previa, si la patología previa es el queratocono esta compatibilidad parece no influir en la tasa de éxito y por el contrario, si la patología previa es el leucoma corneal o la distrofia corneal estas diferencias son muy significativas. Sin embargo Batchelor et al ³¹ en una serie de 100 trasplantes de córnea severamente vascularizadas no encontró efecto de la compatibilidad ABO sobre la supervivencia del injerto.

Todos los factores del donador, receptor y de la córnea donada representan una población heterogénea por lo que es difícil determinar el papel que juega cada uno en el rechazo corneal aunque se han hecho intentos al respecto. De los factores mencionados (vascularización del receptor, trasplantes grandes y excéntricos, HLA A y HLA B, grupo sanguíneo, rechazo corneal

previo, medio de preservación, edad del donador) sin duda el único factor que ha demostrado el riesgo de rechazo, es el diagnóstico pretrasplante (incluida la vascularización corneal) por la pérdida del privilegio inmunológico.

El procedimiento por medio del cual el Hospital de Especialidades CMNSXXI obtiene córneas para donación es el siguiente: cuando un paciente fallece y decide previamente en vida o sus familiares disponen donar sus córneas (donación solamente de córneas) o córnea y otros órganos (donación multiorgánica), el caso es abordado por la Coordinación de Donación del HECMNSXXI y si el paciente donador cumple los criterios para la donación, la córnea es procurada y preservada por un médico oftalmólogo en menos de 7 horas desde el fallecimiento, quien además toma muestras sanguíneas del paciente donador en búsqueda de posibles enfermedades infecciosas transmisibles por donación como Citomegalovirus, sífilis, HTLV, Hepatitis B y C, VIH, Chagas entre otras. Actualmente dentro de los exámenes pretrasplante no se determina grupo sanguíneo ni se realiza la compatibilidad sanguínea ABO entre el paciente donador y el receptor de córneas por ser avascular este tejido y creerse erróneamente que no expresan antígenos ABO en sus capas. En cambio en pacientes donadores multiorgánicos si se realiza determinación de grupo sanguíneo ya que es requisito indispensable para el trasplante de otros órganos sólidos.

Actualmente la compatibilidad al grupo ABO en trasplante de córnea se realiza en algunos lugares del mundo como en selectos centros de trasplante corneal en Estados Unidos y Europa, no por normatividad sino como requisito ideal previo al trasplante ya que el beneficio de la compatibilidad sanguínea ABO es controversial en cuanto al papel que juega en el pronóstico de rechazo corneal.

El HECMNSXXI es uno de los hospitales que más trasplantes de córnea realiza en México presentando como una de las principales complicaciones el rechazo corneal. El entendimiento de los fenómenos paraoculares y sistémicos del rechazo así como su detección y la atención médica oportuna representan un reto importante para el personal médico y de enfermería además del costo que representa al Instituto resultando muchas veces en un segundo o tercer trasplante.

El proceso del trasplante corneal, desde la toma de botón hasta su implante en el paciente receptor, está protocolizado por normas bien establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la legislación nacional y normas internacionales. Pero existen todavía factores no claramente establecidos y comprobados que pueden ayudar en el pronóstico final del trasplante corneal, la disminución de costos y en la calidad visual del paciente. Por medio de una prueba sencilla y de bajo costo como es la compatibilidad de grupo ABO entre el paciente donador y receptor se podrá mejorar el pronóstico de éxito en los pacientes trasplantados.

JUSTIFICACIÓN

El episodio de rechazo corneal representa un reto para los cirujanos oftalmólogos ya que repercute en el ámbito personal, emocional, familiar, económico y social del paciente trasplantado además del costo que representa a las Instituciones de salud. Los pacientes con trasplante corneal tienen un índice de episodio de rechazo que puede ir desde un 20-50% en el primer año postquirúrgico, dependiendo en gran medida de la patología previa del paciente receptor y factores asociados antes, durante y posterior al trasplante que influyen en el éxito del procedimiento⁷. Se han realizado diversos estudios de los factores pronósticos y de riesgo, uno de ellos ha sido la incompatibilidad al grupo sanguíneo ABO, aunque los resultados reportados no son concluyentes y aún existe controversia acerca del papel que juega como factor de riesgo de episodio de rechazo corneal. Debido a esto la compatibilidad ABO entre el paciente receptor y su donador es un estudio que no realiza de forma rutinaria.

El conocer si la incompatibilidad ABO y factores asociados al trasplante corneal actúan como factores de riesgo de episodio de rechazo e incluir este estudio de manera rutinaria en los pacientes sometidos a trasplante corneal, permitirá mejorar la sobrevida del injerto y el éxito del trasplante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI es uno de los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social que más trasplantes de córnea realiza a nivel nacional, por lo que consideramos importante conocer el papel que juega el grupo ABO como factor de riesgo de episodio de rechazo en nuestra población al menos durante los primeros 6 meses postrasplante.

¿Cuál es el riesgo de presentar episodio de rechazo corneal que tienen los pacientes trasplantados de córnea con compatibilidad ABO comparado con los que no tienen compatibilidad ABO durante los 6 primeros meses postrasplante?

HIPÓTESIS

Los pacientes trasplantados de córnea que presentan incompatibilidad sanguínea ABO tendrán un OR de 3 de presentar un episodio de rechazo corneal comparado con los pacientes con compatibilidad sanguínea ABO durante los primeros 6 meses postquirúrgicos.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Comparar el riesgo de presentar episodio de rechazo corneal entre los pacientes trasplantados con y sin compatibilidad sanguínea ABO durante los 6 primeros meses postrasplante.

Objetivos específicos

Establecer la frecuencia de episodio de rechazo corneal en pacientes trasplantados con incompatibilidad y compatibilidad sanguínea ABO en el Hospital de Especialidades CMNSXXI durante los primeros 6 meses postrasplante

Determinar el riesgo de los factores que influyen en el episodio de rechazo corneal además de la incompatibilidad sanguínea

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, comparativo, retrolectivo (efecto a causa) y ambispectivo.

Diseño: estudio de casos y controles anidados en una cohorte ³²

Definición de la cohorte: pacientes trasplantados de córnea 2005- junio 2012 de córneas procedentes de donación multiorgánica (ya que son a los que rutinariamente se les determinó grupo ABO al donador previo a los diversos trasplantes) y pacientes trasplantados en el mismo periodo de tiempo que por alguna otra circunstancia conozcamos el grupo ABO del donador. El punto cero o de partida fue el momento del trasplante.

Definición de casos: pacientes que presentaron episodio de rechazo corneal durante los primeros 6 meses postrasplante corneal.

Definición de controles: selección aleatoria de pacientes quienes no presentaron episodio de rechazo corneal durante los primeros 6 meses postrasplante corneal.

Factor de exposición: incompatibilidad sanguínea entre el paciente donador y el receptor

Factor de no exposición: compatibilidad sanguínea entre el paciente donador y el receptor.

Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI, servicio de oftalmología.

Población en estudio: pacientes mayores de 18 años a los que se les realizó trasplante de córnea durante el periodo comprendido enero 2005- junio 2012 .

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años

Cualquier sexo

Pacientes con cualquier diagnóstico prequirúrgico (categoría grupo I, II, III y IV)

Pacientes trasplantados de córnea con cualquier diámetro del injerto

Pacientes a quienes se les realizó trasplante de córnea procedente de donación multiorgánica de enero 2005 a junio 2012 ya que de ellos se tiene registro de grupo sanguíneo ABO y pacientes a quienes se les realizó trasplante de córnea sin importar que las córneas no sean de procedencia multiorgánica y que por otras situaciones conozcamos el grupo ABO del paciente donador en el mismo periodo de tiempo.

Pacientes que cuenten con expediente clínico completo con seguimiento mínimo mensual de 6 meses.

Criterios de exclusión

Pacientes que no acudan a la toma de muestra sanguínea y exploración oftalmológica

Pacientes con antecedente de toma de Inmunodepresores orales durante los primeros 6 meses postquirúrgicos a dosis Inmunosupresora (mayor 40mg)

Pacientes quienes hayan presentado falla primaria de injerto (presencia de edema, opacidad corneal desde el momento de la cirugía hasta 3 semanas postquirúrgicas aún con tratamiento medicamentoso oftalmológico)

Criterios de eliminación

Pacientes que hayan sufrido traumatismo corneal con pérdida del botón trasplantado o del globo ocular, pacientes a los que se les haya realizado colgajo conjuntival o membrana amniótica con la imposibilidad de seguimiento oftalmológico completo, pacientes que no hayan completado el seguimiento mínimo de 6 meses, pacientes que hayan tenido mala adherencia terapéutica referido en el expediente, pacientes que hayan perdido su derechohabencia.

Tamaño de la muestra:

El estudio más reciente en donde se encontraron muestras significativas entre pacientes compatibles e incompatibles de grupo ABO fue el realizado por Peris-Martinez²⁹ en 2003, encontrándose una tasa de éxito entre los compatibles de 83% (rechazo 17%) contra el 54% (rechazo 46%) de los no compatibles. En estudios de casos y controles no pareados así como en estudios de casos y controles analizados mediante regresión logística, cuando las variables independientes se encuentran en escala nominal dicotómica, el tamaño de muestra se puede calcular con base a la fórmula³³:

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2) (k)}{(p_1-p_2)^2}$$

p1= porcentaje de resultado en grupo 1 17%

q1=1-p1

p2= porcentaje de resultado en grupo 2 46%

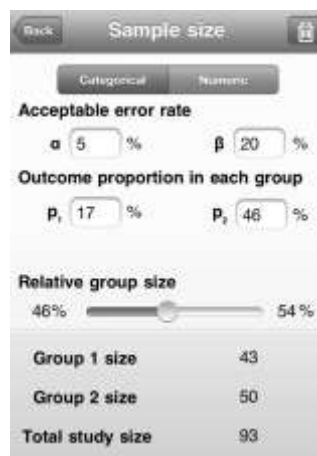
q2=1-p2

k= 7.9 (nivel de confianza y el poder o potencial propuestos del estudio, valores de Za y Zb sumados y elevados al cuadrado que constituyen K en la fórmula)

$$n = \frac{[(0.17 \times 0.83) + (0.46 \times 0.54)] (7.9)}{(0.17-0.46)^2} \quad n = \frac{(0.1411 + 0.2484) (7.9)}{0.0841} \quad n = \frac{3.077}{0.09} \quad n = 34.1$$

34.1 pacientes por grupo + 20% por pérdidas= 40-41 pacientes por grupo.

Se comprobó tamaño de muestra por medio de calculadora estadística BioCalc con fórmula de diferencia de proporciones para variables categóricas dicotómicas basados en los estudios de Fleiss³⁴ con diferente numero de participantes por grupo:



VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, espacio de años que han corrido de un tiempo a otro. ³⁵	Años del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del trasplante	Universal	Cualitativa nominal	Menor de 60 años Mayor de 60 años
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina. Conjunto de seres pertenecientes al mismo sexo, masculino o femenino ³⁴	Género que se encuentra registrado en el expediente clínico	Universal	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
EPISODIO DE RECHAZO CORNEAL	Mecanismo inmunológico por medio del cual el tejido corneal trasplantado pierde sus propiedades ópticas y de inmunoprivilegio en donde la córnea puede presentar opacificación, edema, vascularización o precipitados corneales, identificado con lámpara de hendidura.	Registro en el expediente clínico de episodio de rechazo corneal el cual haya o no remitido con tratamiento esteroideo tópico o transeptal al menos durante los primeros 6 meses posterior al trasplante corneal, corroborado durante la exploración oftalmológica	Dependiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
COMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO	De acuerdo a la clasificación de Landsteiner, la similitud en antígenos que presenta el paciente donador con el receptor	De acuerdo a el anexo 3, de la clasificación de Landsteiner ³⁶ se determinará si el donante-receptor corneal son compatibles por grupo sanguíneo. El grupo sanguíneo del donador se obtendrá de los registros de la coordinación de donación y el grupo sanguíneo del receptor por medio de una punción venosa durante la exploración oftalmológica	Independiente	Cualitativa nominal	Compatible No compatible
TAMAÑO DE INJERTO CORNEAL	Tamaño del injerto trasplantado en el donador obtenidas por trefinas de diferentes medidas de diámetro que van del rango de 6mm a 10 mm	Tamaño del injerto trasplantado reportado en el expediente clínico.	Confusión	Cualitativa ordinal	Menor de 7.5mm o mayor de 8.50mm 7.50-8.25mm
TIEMPO DE CIRUGÍA	Tiempo transcurrido que va desde que el cirujano avisa el inicio de la cirugía hasta la colocación del parche oclusivo ocular.	Tiempo registrado en el expediente clínico de la duración de la cirugía	Confusión	Cualitativo ordinal	Mayor a 1 hora Menor a 1 hora

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
DIAGNÓSTICO PRETRASPLANTE	Diagnóstico motivo del trasplante corneal	Diagnóstico y características clínicas (vascularización, ojo seco) de la córnea que sean el motivo del trasplante corneal registrado en el expediente el cual se ubicará en la categoría de riesgo correspondiente (I,II,III,IV)	Confusión	Cualitativa ordinal	Riesgo bajo (Categoría de riesgo I o II) Riesgo alto (categoría de riesgo III o IV)
COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	Cualquier alteración respecto al curso previsto en la respuesta local del paciente postquirúrgico	Presencia de una o más complicaciones postquirúrgicas registradas en el expediente clínico al menos durante los primeros 6 meses postquirúrgicos los cuales los más significativos son: hipertensión ocular secundaria, coinfecciones corneales, dehiscencias y/o recolocación de puntos, implante de Válvula de Ahmed.	Confusión	Cualitativa nominal	Presente Ausente

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
TIPO DE PROCEDIMIENTO	Procedimiento o combinación de procedimientos realizados durante el acto quirúrgico	Procedimientos realizados durante el trasplante corneal registrados en la hoja quirúrgica y corroborados durante la exploración oftalmológica ya sea solo el trasplante o acompañado de otro procedimiento como extracción de catarata, implante de lente intraocular, implante de válvula de Ahmed y/o vitrectomía durante el mismo acto quirúrgico	Confusión	Cualitativa nominal	Trasplante solo Combinada (Doble y triple procedimiento)
COMORBILIDADES	Presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	Presencia de una o más enfermedades sistémicas ya sea Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o artritis reumatoide al momento de trasplante registrados en el expediente clínico y corroborados durante el interrogatorio en la cita de exploración oftalmológica	Confusión	Cualitativa nominal	Sin comorbilidades Con comorbilidades

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo, se solicitó por escrito el acceso a los registros de trasplantes corneales del año 2005-2012 del Centro Nacional de Trasplantes en la Coordinación de Donación del Hospital de Especialidades CMNSXXI y trabajo social del servicio de oftalmología del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Basados en estos datos obtenidos se solicitó por escrito acceso a los expedientes en Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMNSXXI.

En un primer corte, se revisaron los expedientes y a los pacientes trasplantados de córnea del 1ro enero 2005 al 31 diciembre 2011. Se localizó por teléfono a los pacientes y se les invitó a participar en el protocolo. El servicio de Oftalmología asignó el consultorio 7 del Hospital de Oftalmología con horario de lunes a viernes de 12 pm a 2pm para la revisión oftalmológica, firma de consentimiento informado y toma de muestra sanguínea y comprobación de los datos obtenidos previamente del expediente en relación a los antecedentes personales patológicos, quirúrgicos y oftalmológicos. Se realizó una exploración oftalmológica de biomicroscopía (lámpara de hendidura). El pasante Químico Farmacobiólogo fue el encargado de tomar la muestra sanguínea (punción venosa de 15cc) durante la consulta oftalmológica y de procesar la muestra sanguínea en el Banco de Sangre Central CMNSXXI para determinar el grupo sanguíneo del paciente. Se realizaron las recomendaciones oftalmológicas en cada paciente, se aclararon dudas y preguntas y se realizó una nota de contrarreferencia a su oftalmólogo en caso necesario. Se llenó la hoja de recolección de datos.

En un segundo corte, de los pacientes trasplantados del 1ro enero 2012 a junio 2012 se realizó el mismo procedimiento citando a los pacientes pasados los 6 meses postrasplante.

El tutor determinó la compatibilidad o incompatibilidad sanguínea ABO de cada paciente trasplantado con su donador. Posteriormente se realizó el análisis de episodio de rechazo corneal en los pacientes con y sin compatibilidad al grupo ABO así como de las variables confusoras.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo

Para las variables cuantitativas continuas se utilizarán promedios como medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión.

Para las variables cualitativas se utilizarán porcentaje y frecuencias simples.

Inferencial.

Se determinará X^2 y el OR por medio de tablas de contingencia 2x2 así como los Intervalos de confianza de la variable dependiente así como las demás variables confusoras. De ser posible se realizará análisis de Regresión logística para la compatibilidad e incompatibilidad ABO y demás variables confusoras, se hará un análisis estratificado de acuerdo a las variables de confusión.

APARTADO DE ASPECTOS ÉTICOS

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud ³⁷ el riesgo es mínimo por la extracción de 15 ml de sangre del participante en una única ocasión.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD. En esta investigación no hay beneficios directos para los participantes. El beneficio de la investigación para la sociedad es el conocer aquellos factores (especialmente la compatibilidad sanguínea entre el paciente donador y receptor de córnea) que pueden influir en el desarrollo de rechazo corneal. En caso de ser modificables estos factores mejoraría el pronóstico de los pacientes trasplantados de córnea.

RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES. Los riesgos y molestias para los participantes de este estudio son dolor durante la venopunción, la posibilidad de equimosis o hematoma en el lugar de la punción, además de la molestia y el costo que implica el traslado de los participantes a la consulta oftalmológica.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO. A pesar de que la presente investigación es sin beneficio directo a los participantes, el riesgo es mínimo y los beneficios a la sociedad serán a través de la generación de conocimiento, por lo que el balance es favorable.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. Ingresarán al estudio todos los pacientes trasplantados de córnea que decidan participar en el estudio cuyas córneas sean procedentes de donación multiorgánica del año 2005-2012 ya que solamente de estos donadores tenemos el registro del grupo sanguíneo.

CONFIDENCIALIDAD. La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes donadores y receptores de córnea la cual será solamente del conocimiento del tutor de maestría. El alumno estará cegado de modo tal que no tendrá información del paciente donador de córnea durante la recolección de datos, exploración oftalmológica y revisión de expedientes. El tutor será el encargado al final del protocolo de realizar la compatibilidad entre el paciente donador y receptor. En ningún momento se le dará información al participante trasplantado de la persona donadora de su córnea. Las muestras sanguíneas una vez analizadas serán desechadas.

CONDICIONES EN LAS QUE SE SOLICITA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. El consentimiento informado se solicitará por el alumno de maestría, quien no está involucrado en el tratamiento de los participantes, antes de la exploración oftalmológica y toma de muestra sanguínea. Se leerá junto con el participante la carta de consentimiento informado, si existen dudas o preguntas se aclararán antes de la revisión oftalmológica y la toma de muestra sanguínea. Una vez firmada se proporcionará una copia al participante del estudio.

En relación al compromiso adquirido con los participantes, todo aquel participante que durante la exploración oftalmológica cursen con un cuadro activo de infección, alergia u otro padecimiento agudo oftalmológico se le dará tratamiento y medicamento en ese momento y se canalizará a su HGZ para seguimiento y control en caso necesario. A los que se les detecte rechazo de su trasplante y que estén dados de alta del servicio de oftalmología, que cursen con buen pronóstico para un segundo trasplante corneal y que así lo decida el paciente serán canalizados para un nuevo estudio de su situación clínica oftalmológica y posible ingreso a la lista de espera para un segundo trasplante.

RESULTADOS

El presente estudio identificó 101 trasplantes de córnea pertenecientes a 99 pacientes, de los cuales 2 pacientes participaron con sus dos ojos.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO. Para su estudio se dividieron en factores prequirúrgicos, quirúrgicos y postquirúrgicos. **(tablas 1, 2 y 3)**

Caracterización de los factores prequirúrgicos. En la **tabla 1** se muestran las características basales de los pacientes operados de trasplante corneal en nuestro estudio.

TABLA 1. Características basales de los pacientes trasplantados de córnea HECMNSXXI

Variables Prequirúrgicas		No.	(%)
GENERO	Masc	52	51.5%
	Fem	49	48.5%
EDAD años	Media	49.08	
	Mediana	49	
	Moda	18, 36	
	Desv. Tip	±18.38	
	Min	18	
	Máx	88	
EDAD POR RIESGOS	59 años y menos	67	66.3%
	60 años y más	34	33.7%
GRUPO SANGUÍNEO ^α	Compatible	67	66.3%
	Incompatible	34	33.7%
GRUPO PRONÓSTICO PREQUIRÚRGICO	I	37	36.6%
	II	35	34.7%
	III	4	4%
	IV	25	24.8%
GRUPO DE RIESGO ^Δ	Bajo Riesgo (I Y II)	72	71.3%
	Alto Riesgo (III Y IV)	29	28.7%
COMORBILIDADES SISTÉMICAS ^β	Ausentes	65	64.4%
	Presentes	36	35.6%
COMORBILIDADES OFTALMOLÓGICAS ^χ	Ausentes	33	32.7%
	Presentes	68	67.3%

Características basales (prequirúrgicas) de 101 trasplantes de córneas procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS.

^α Grupo sanguíneo del paciente receptor de córnea compatible o incompatible con respecto al donador corneal

^β Comorbilidades sistémicas. Ausencia o presencia de una o más de las siguientes comorbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Artritis Reumatoide)

^Δ Grupo de riesgo. De acuerdo al grupo pronóstico prequirúrgico agrupados en bajo riesgo (grupos I y II) y alto riesgo (grupos III y IV).

^χ Comorbilidades oftalmológicas. Ausencia o presencia de una o más de las siguientes comorbilidades oftalmológicas prequirúrgicas (cirugía catarata, glaucoma, síndrome disfunción lagrimal, cirugía segmento anterior)

Del total de las córneas trasplantadas, 52 pacientes fueron del sexo masculino (51.5%) y 49 del sexo femenino (48.5%). El promedio de edad fue de 49 años (mediana 49, DE± 18.38) en un rango de 18 a 88 años. En cuanto a la edad por riesgos se agruparon en pacientes de 59 años y menos (66.3%) y 60 años y más (33.7%).

El grupo sanguíneo del donador corneal más frecuente encontrado fue el O+ (60.4%), seguido de A+ (28.7%) y el B+ (5.9%). La frecuencia del grupo sanguíneo del paciente trasplantado fue el siguiente: O+ (76.2%), A+ (18.8%) y B+ (3%). La de asociación del grupo sanguíneo donador-receptor más frecuente fue O+/O+ (45.5%), A+/O+ (19.8%), O+/A+ (11.9%), A+/A+ (6.9%), B+/O+ (5.9%), O-/O+ (3%), O+/B+ y AB+/O+ (2%) y A+/B+, A+/O-, O+/AB+ (1%), siendo estas asociaciones compatibles en el 66.3% y no compatibles en el 33.7%.

El diagnóstico prequirúrgico más frecuentemente encontrado fue el queratocono (28.7%) y la queratopatía bullosa (23.8%), seguido del retrasplante (16.8%), leucomas diversos (10.9%), leucoma postherpético (5%), distrofia endotelial de Fuchs (4%), descematocele (4%) y otros diagnósticos (7%). Los pacientes fueron colocados en dos grupos dependiendo de su diagnóstico prequirúrgico y la neovascularización corneal en caso de presentarla, en dos grupos: bajo riesgo (71.3%) y alto riesgo (28.7%).

Las comorbilidades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o artritis reumatoide estuvieron presentes en 36 pacientes (35.6%) y ausentes en 65 pacientes (64.4%). En cuanto a las comorbilidades oftalmológicas estuvieron presentes en 68 pacientes (67.3%) representados por pacientes con antecedentes de cirugía de catarata, glaucoma, cirugía de segmento anterior, síndrome de disfunción lagrimal entre otros padecimientos, y estuvieron ausentes en 33 pacientes (32.7%) representados básicamente por pacientes con queratocono o distrofia endotelial de Fuchs.

Caracterización factores quirúrgicos.

En la **tabla 2** se muestran las características generales de la población en estudio de las variables quirúrgicas.

Tabla 2. Características quirúrgicas de los pacientes trasplantados de córnea HECMNSXXI

Variables Quirúrgicas		No.	(%)
TAMAÑO DEL INJERTO (mm)	7.00	5	5%
	7.25	9	8.9%
	7.50	37	36.6%
	7.75	16	15.8%
	8.00	12	11.9%
	8.25	2	2 %
	8.50	7	6.9%
	No referidos	13	12.9%
TAMAÑO DEL INJERTO POR GRUPOS DE RIESGO	7.50-8.50mm (Bajo Riesgo)	67	66.3%
	<7.50 o >8.50mm (Alto Riesgo)	21	20.8%
	No Referidos	13	12.9%
TIEMPO QUIRÚRGICO	59 mins 59seg o menos	33	32.7%
	1 hora o más	50	49.5%
	No referido	18	17.8%
TIPO DE CIRUGÍA	QPP•	88	87.1%
	CIRUGÍA COMBINADA†	13	12.9%

•QPP Queratoplastía Parcial Penetrante

† Cirugía Combinada QPP + EECC, Implante LIO, Plástia Segmento Anterior, Implante Válvula Ahmed

Características quirúrgicas de 101 trasplantes de córneas procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS.

El diámetro del injerto de la córnea donada tuvo un rango de 7.00-8.50 mm, siendo más frecuente el diámetro de 7.50mm (36.6%), seguido de 7.75mm (15.8%), 8.00mm (11.9%) y otras (29.7%). El diámetro del injerto no fue referido en 13 pacientes (12.9%). El diámetro del injerto corneal donado se agrupó en dos grupos según su riesgo. La frecuencia del riesgo alto, conformado por diámetros del injerto corneal de 7.25 mm o menos o de 8.50mm o más, estando presente en 21 pacientes (20.8%) y la frecuencia del riesgo bajo, conformado por diámetros del injerto corneal entre 7.50 y 8.25mm, estuvo presente en 67 pacientes (66.3%).

Debido a que el Hospital de Especialidades es un hospital escuela se dividió el tiempo quirúrgico en: menor 59mins 59 segundos (32.7%) y 1 hora o más (49.5%). El tiempo quirúrgico no fue referido en el expediente en el 17.8% de los casos.

En cuanto al tipo de cirugía, se realizó solamente Queratoplastía Parcial Penetrante (TC) en 88 (87.1%) pacientes y cirugía combinada, ya sea doble o triple procedimiento en 13 (12.9%) pacientes.

Caracterización factores postquirúrgicos.

En la **tabla 3** se muestran las características de las variables postquirúrgicas en el estudio comprendidas por la presencia de episodio de rechazo corneal y complicaciones postquirúrgicas.

Tabla 3. Características postquirúrgicas de los pacientes trasplantados de córnea

Variables Postquirúrgicas		No.	(%)
EPISODIO DE RECHAZO CORNEAL	No	54	53.5%
	Sí	47	46.5%
COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	Ausentes	75	74.3%
	Presentes*	26	25.7%

* complicaciones postquirúrgicas presentes: hipertensión ocular, dehiscencia de herida, recolocación puntos, coinfecciones corneales, implante de válvula de Ahmed

Características Postquirúrgicas durante los primeros 6 meses de 101 trasplantes de córnea procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS.

El episodio de rechazo corneal estuvo ausente en 54 (53.5%) de los pacientes trasplantados y presente en 47 (46.5%). Así mismo se presentaron algunas complicaciones postquirúrgicas como dehiscencia de herida quirúrgica que requirió recolocación de puntos e hipertensión ocular secundaria entre otras en 26 pacientes (25.7%).

ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado correspondiente por medio de una tabla de contingencia para determinar los OR (IC95%) y χ^2 (ji cuadrada) de todas las variables (prequirúrgicas, quirúrgicas y postquirúrgicas) y dividiendo a la población estudiada en aquellos que presentaron episodio de rechazo corneal (casos) y aquellos que no presentaron algún episodio de rechazo corneal (controles), los cuales se muestran en la **tabla 4** y **gráfico 1**.

Tabla 4. Análisis bivariado de los pacientes trasplantados de córnea HECMNSXXI

VARIABLES [∅]		EPISODIO DE RECHAZO CORNEAL		χ^2 *	Valor de p	OR [‡]	IC95% ^ε
		SI	NO				
GRUPOS DE EDAD	60 años y más	21 (61.8%)	13 (38.2%)	4.77	.029	2.54	1.09-5.95
GÉNERO	Femenino	29 (61.7%)	20 (37%)	6.12	.013	2.73	1.22-6.13
COMPATIBILIDAD SANGUÍNEA	Incompatible	23 (48.9%)	11 (20.4%)	9.12	0.002	3.7	1.56-8.98
GRUPOS DE RIESGO	Alto Riesgo (grupo px III y IV)	23 (48.9%)	6 (11.1%)	17.56	0.000	7.66	2.75-21.34
COMORBILIDADES SISTÉMICAS	Presentes	20 (42.6%)	16 (29.6%)	1.83	0.17	1.75	0.77-4.00
COMORBILIDADES OFTALMOLÓGICAS	Presentes	38 (80.9%)	30 (55.6%)	7.30	0.007	3.37	1.36-8.33
TAMAÑO DEL INJERTO	Menor 7.5 o mayor 8.50mm	15 (37.5%)	6 (12.5%)	7.50	0.006	4.2	1.44-12.22
TIEMPO QUIRÚRGICO	1 hora y más	22 (62.9%)	28 (58.3%)	0.173	0.67	1.2	0.49-2.9
TIPO DE TRASPLANTE	Combinada (doble o triple procedimiento)	8 (17.0%)	5 (9.3%)	1.35	0.245	2.01	0.60-6.63
COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	Presentes	14 (29.8%)	12 (22.2%)	0.752	0.38	1.48	0.60-3.6

∅ Las variables mostradas corresponden a la variable de riesgo en comparación con su contraparte de control OR 1

• χ^2 ji cuadrada

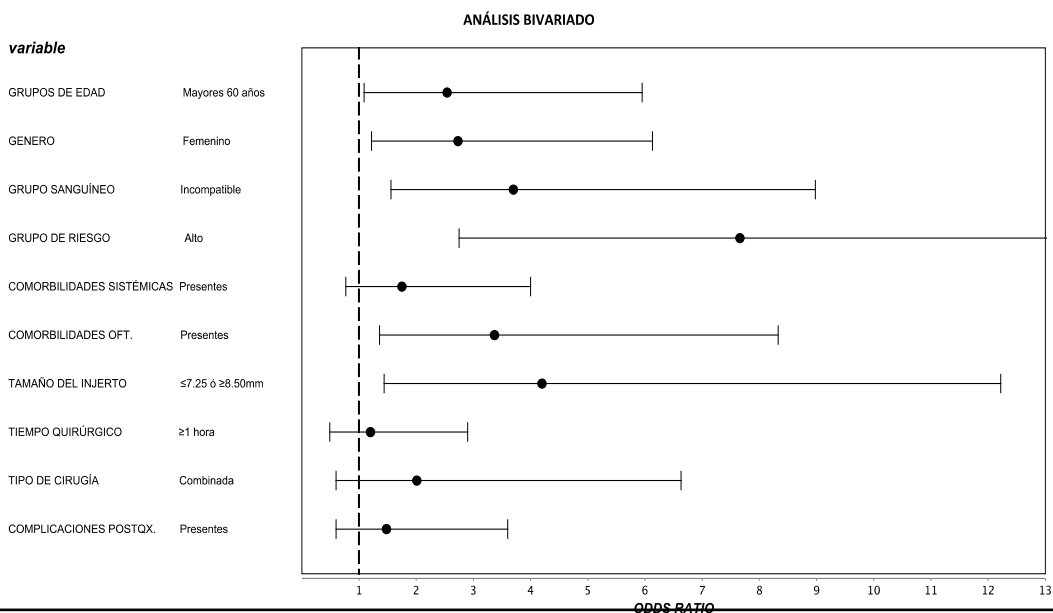
‡ OR Odds Ratio

ε IC95% Intervalo de confianza al 95%

Análisis bivariado de los pacientes trasplantados de córneas procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS.

SPSS versión 20

Figura 1. Gráfico de OR en el análisis bivariado de los pacientes trasplantados de córneas procedentes de donación multiorgánica en el HECMNSXXI



Riesgo a presentar episodio de rechazo de las variables prequirúrgicas, quirúrgicas y postquirúrgicas. Valores de OR presentados en la tabla 4.

Las variables que demostraron ser estadísticamente significativas en el análisis bivariado fueron los pacientes de 60 años y más (OR 2.54, IC95% 1.09-5.95), sexo femenino (OR 2.73, IC95% 1.22-6.13), la incompatibilidad sanguínea (OR 3.7, IC95% 1.56-8.98), el grupo de riesgo alto (OR 7.66, IC95% 2.75-21.34), pacientes con comorbilidades oftalmológicas (OR 3.37, IC95% 1.36-8.33) y el tamaño del injerto <7.50mm o >8.50mm (OR 4.2, IC95% 1.44-12.22). Las variables comorbilidades sistémicas presentes, el tiempo quirúrgico de 1 hora o más, cirugía combinada y complicaciones postquirúrgicas presentes mostraron riesgos con tendencias reportadas en la literatura pero no mostraron significancia estadística.

Análisis multivariado.

Se realizó un análisis multivariado correspondiente a regresión logística con aquellas variables con significancia estadística en el análisis bivariado (Grupo de edad, sexo, compatibilidad de grupo sanguíneo, grupo de riesgo y tamaño del injerto) y aunque no significativas se introdujeron las variables tipo de cirugía y complicaciones postquirúrgicas, que son variables descritas en la literatura que influyen en el éxito del trasplante, se eliminó la variable tiempo quirúrgico, comorbilidades sistémicas y comorbilidades oftalmológicas ya que, aunque esta última aunque era significativa, es un componente o forma parte de la variable grupo de riesgo alto. Se realizó una regresión logística binaria con el método adelante encontrando significancia estadística (χ^2 37.735, $p=0.000$) para el paso 5 (el último modelo) representado en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Análisis Mutivariado por Regresión Logística metodo indroducir de los pacientes trasplantados de córnea en el HECMNSXXI

Variables en el modelo		Coefficiente	OR [†]	Valor de p	IC 95% ^ε
EDAD	60 años y más	1.41	4.13	0.029	1.16-14.69
SEXO	femenino	1.51	4.55	0.009	1.47-14.11
COMPATIBILIDAD SANGUÍNEA	no	1.72	5.62	0.011	1.48-21.27
GRUPO DE RIESGO	alto	2.09	8.10	0.001	2.23-29.45
TAMAÑO DEL INJERTO	<7.50 o >8.50mm	1.38	4.00	0.042	1.05-15.24
constante		-2.84	0.058	0.000	

χ^2 * 37.735, $p=0.000$

Variables eliminadas de la ecuación: tipo de cirugía y complicaciones postquirúrgicas

- χ^2 ji cuadrada
- † OR Odds Ratio
- ε IC95% Intervalo de confianza al 95%

Análisis multivariado por regresión logística binaria metodo adelante de los pacientes trasplantados de córneas procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS.

SPSS versión 20

De la tabla anterior (tabla 5) se logró determinar el OR ajustado de las variables introducidas en la regresión logística resumidas en la **tabla 6**:

Tabla 6. OR ajustados de las variables en el estudio de los pacientes trasplantados de córnea en el HECMNSXXI

Variables en el modelo		OR aj [‡]	IC 95% [£]
EDAD	60 años y más	4.13	1.16-12.69
SEXO	femenino	4.55	1.4-14.11
COMPATIBILIDAD SANGUÍNEA	no	5.62	1.48-21.27
GRUPO DE RIESGO ^Δ	alto	8.10	2.23-29.45
TAMAÑO DEL INJERTO	<7.50 o >8.50mm	4.00	1.05-15.241

‡ ORaj Odds Ratio ajustado por las demás variables en el modelo Regresión logística

£ Ic95% Intervalo de confianza al 95%

Δ Grupo de riesgo alto. Conformado por los grupos pronósticos prequirúrgicos de trasplante corneal III y IV.

Odds Ratio ajustado por las demás variables en el modelo de Regresión logística binaria método adelante de los pacientes trasplantados de córnea procedentes de donación multiorgánica en el servicio de oftalmología HECMNSXXI del IMSS

SPSS versión 20

DISCUSIÓN

Numerosos trabajos han sido llevados a cabo con el fin de valorar el papel que juega la incompatibilidad sanguínea entre el paciente donador y receptor en el trasplante corneal, algunos con resultados no concluyentes o controversiales o que no tomaron en cuenta las demás variables que influyen en la presencia o no de episodio de rechazo corneal.

Dentro de los estudios más serios al respecto están el CCTS (Collaborative Corneal Transplantatio Studies)²⁵ el cual encontró que los pacientes compatibles tuvieron mejor pronóstico que los no compatibles y el CDS (Corneal Donor Study)²⁷ en donde se estudiaron pacientes trasplantados con diagnóstico prequirúrgico de distrofia de Fuchs, queratopatía bullosa, distrofia polimorfa posterior, entre otras y demostraron que en ellos no aumentó el riesgo de fallo en el trasplante atribuible a rechazo corneal secundario a incompatibilidad sanguínea, pero no precisamente el episodio de rechazo corneal como tal. Basados en estos y otros estudios^{25,27,28,29,30} así como los resultados obtenidos de Arjomand et al^{23,24} en donde demostraron la expresión de antígenos sanguíneos en diferentes capas corneales, nos propusimos a comparar el riesgo que tiene nuestra población de presentar episodio de rechazo corneal durante los primeros 6 meses postquirúrgicos basados en la compatibilidad e incompatibilidad sanguínea entre el paciente donador y receptor así como los demás factores que influyen en el éxito del trasplante corneal agrupados en factores prequirúrgicos, quirúrgicos y postquirúrgicos.

En cuanto a las características basales de nuestra población el promedio de edad fue de 49 años, promedio más bajo que en otros países esto debido al elevado numero de queratoconos operados en nuestro medio. En diversos estudios como el Corneal Donor Study²⁷ el promedio de edad es de 58 años, más alto que nuestra población debido a la mayor frecuencia de trasplantes realizados secundarios a queratopatías bullosas en pseudofaquia, representados por pacientes operados de catarata que por disfunción endotelital desarrollan una queratopatía bullosa. En nuestro medio una de las principales causas de trasplante corneal son los pacientes con queratocono quienes requieren de un trasplante a edad más temprana que las queratopatías bullosas.

El grupo sanguíneo de nuestra población presentó una distribución similar a lo reportado en diferentes estudios^{38,39} siendo más frecuente en nuestra población mexicana tanto del donador como del receptor el grupo sanguíneo O+ seguido de el grupo A+ y B+, entre otros. La intención de analizar la frecuencia de grupos sanguíneos en nuestros participantes fue el compararlo con la población mexicana y así validar nuestro estudio demostrando que se obtuvo una muestra significativa de la población.

La primera sorpresa en nuestros resultados fue la alta frecuencia de episodios de rechazo que presentó la muestra (46%), lo cual es alto comparado en otras publicaciones como en Estados Unidos o Europa pero aún dentro del rango del 20-50% según diversos autores y diferentes poblaciones más acordes a nuestro país en vías de desarrollo^{7,40}. Es importante recordar que el 29% de nuestra población estudiada esta conformada por pacientes de alto riesgo a presentar rechazo corneal en comparación de poblaciones como Estados Unidos en donde los pacientes

operados de alto riesgo son alrededor de 8.9% ⁴¹. A pesar de que en nuestra población el porcentaje de episodios de rechazo corneal es alto (46%), este el episodio de rechazo es reversible en el 50-91%⁴² de los casos dependiendo del tipo de rechazo, una detección oportuna y tratamiento adecuado en base a esteroides tópicos o locales.

Para disminuir el sesgo de susceptibilidad se estudiaron todas las variables que pudieran influir en el rechazo corneal y no solamente la variable objeto de nuestro estudio que es la incompatibilidad sanguínea por lo que se clasificaron en variables prequirúrgicas, quirúrgicas y postquirúrgicas. Nuestro estudio demostró resultados similares a lo reportado en la literatura, en el análisis bivariado, de algunas variables con significancia estadística como la edad de 60 años (OR 2.54, IC95% 1.09-5.95), género femenino (OR 2.73, IC95% 1.22-6.13), compatibilidad sanguínea (OR 3.7, IC95% 1.56-8.98), grupo de riesgo alto conformado por diagnóstico prequirúrgicos III y IV (OR 7.66, IC95% 2.75-21.34), comorbilidades oftalmológicas (OR 3.37, IC95% 1.36-8.33) y el tamaño del injerto <7.50mm o >8.50mm (OR 4.2, IC95% 1.44-12.22). Las demás variables mostraron riesgos con tendencias semejantes a lo reportado en la literatura pero estadísticamente al igual que diversas publicaciones con resultados estadísticos no concluyentes como lo son la presencia de comorbilidades sistémicas, cirugía combinada, tiempo quirúrgico mayor a 1 hora y complicaciones postquirúrgicas como lo son dehiscencia de herida, hipertensión ocular secundaria o recolocación de puntos.

El género no se ha demostrado que influya en el episodio de rechazo corneal o en el estado de la córnea trasplantada como lo demuestran diversos estudios.^{12,43} En nuestro trabajo el sexo femenino presentó más riesgo de presentar episodio de rechazo (OR 2.7, IC95% 1.22-6.13) en comparación con el sexo masculino a pesar de que la frecuencia de ambos sexos en el total de la población fue de 51.5% en la población masculina vs 48.5% en la femenina. Resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado por Anshu A. *et al* en donde se determinó que el sexo femenino tenía un riesgo mayor para falla de injerto mayor al sexo masculino (Hazard Ratio 1.64 IC95% 1.18-2.29)⁴⁴.

Específicamente la Incompatibilidad sanguínea en el análisis bivariado presentó un OR de 3.7 con un IC95% de 1.56-8.98. Si lo dividimos en porcentaje de frecuencia de rechazo encontramos que del total de los pacientes compatibles (n=67) el 35% presentó episodio de rechazo corneal; del total de los pacientes no compatibles (n=34) el 67% presentó episodio de rechazo corneal. Estudios como el de Mehri *et al*²⁸, Allansmith *et al*²⁹, Peris-Martínez³⁰, Batchelor³¹, CCTS²⁶ y más recientemente el Corneal Donor Study²⁷ valoraron el éxito del trasplante y sobrevida del injerto y no precisamente la presentación de episodio de rechazo corneal en los pacientes trasplantados por lo que no encontramos estudios en la literatura con los que pudieramos comparar nuestros resultados tomando en cuenta además que 50-91% de los episodios de rechazo corneal pueden ser reversibles con tratamiento oportuno. Es importante señalar en los estudios anteriormente señalados ^{26,27,28,29,30,31} los trasplantes que consideraron como éxito pudieron haber presentado algún episodio de rechazo corneal pero al ser tratados oportunamente conservaron claridad corneal y/o visión. Así mismo los trasplantes considerados fracaso pudieron haber presentado rechazo corneal establecido y/o falla de injerto (causados por

hipertensión ocular o regresión de la patología prequirúrgica como queratopatía bullosa o distrofias entre otras). Debido a lo anterior no podemos comparar nuestro estudio con ninguno otro en reportado en la literatura ya que nuestro estudio midió episodio de rechazo y no éxito del trasplante.

Si establecemos el rango de que el 50-91% de los episodios de rechazo corneal pueden ser reversibles, aplicado esto a nuestra muestra tenemos que de los 67 pacientes compatibles 24 presentaron episodio de rechazo corneal de los cuales el 50-91% pudieron haber mejorado con tratamiento oportuno (entre 12 y 21.8 pacientes) por lo cual el porcentaje de éxito de los pacientes con compatibilidad sanguínea oscilaría entre 67.4 y 82%. Así mismo de los 34 pacientes incompatibles 23 presentaron episodio de rechazo corenal de los cuales el 50-91% pudieron haber mejorado con tratamiento oportuno (entre 11.5 y 21.8 pacientes) por lo cual el porcentaje de éxito de los pacientes con incompatibilidad sanguínea oscilaría entre 33.8 y 64.1%. El estudio que más se asemeja a nuestra muestra hipotéticamente hablando de éxito es el de Peris-Martínez quien obtuvo una tasa de éxito entre compatibles e incompatibles de 83% vs 54% comparado con nuestro estudio de 67-4-82% vs 33.8-64.1%. Lo anterior en un intento de comparar nuestra muestra en términos de éxito en el trasplante corneal pero aclarando que el propósito principal de nuestro estudio fue determinar la presencia de episodio de rechazo corneal y la incompatibilidad sanguínea y no el éxito del trasplante.

Se realizó además un análisis correspondiente de regresión logística en el cual se pudo obtener un modelo estadísticamente significativo con las variables más importantes reportadas en la literatura y que en el análisis bivariado obtuvieron significancia estadística, las cuales fueron la edad mayor de 60 años, sexo femenino, la incompatibilidad sanguínea, el grupo de riesgo alto (diagnóstico prequirúrgico del grupo III y IV), y tamaño del injerto menor a 7.50 o mayor de 8.50 mm y que nos permitió pronosticar 79.2% de los pacientes sin rechazo y 80% de los pacientes con rechazo con un porcentaje global de 79.5% abarcando el total de las variables que pueden influir en el rechazo corneal además de la incompatibilidad sanguínea, **tabla 7**.

Tabla 7. Tabla de clasificación pronóstica con el modelo de regresión logística de los pacientes trasplantados de córnea en el HECMNSXXI 2010-2012

			Pronosticado		
			EPISODIO DE RECHAZO		Porcentaje correcto
Paso 1	Observado		NO	SI	NO
		EPIDOSIO DE RECHAZO	NO	38	10
		SI	8	32	80.0
	Porcentaje global				79.5

a El valor de corte es .500

Tabla obtenida por medio del análisis de regresión logística binaria paso 5 método adelante con el paquete estadístico SPSS versión 20

CONCLUSIONES

La incidencia de episodio de rechazo corneal encontrada en nuestra población estuvo dentro del rango reportado en la literatura (20- 50%) ^{7,45} sobretodo en los países en vías de desarrollo como el nuestro, aún así se requiere mejorar el control de todas las variables que influyen en el episodio de rechazo en nuestra unidad ya que el 46.5% de nuestra muestra presentó episodio de rechazo corneal independientemente de ser o no compatibles sanguíneamente y de las demás variables que influyen en el rechazo corneal situándonos en el límite alto de este rango reportado de rechazo (20-50%), a pesar de que el 50-91% de estos episodios de rechazo pueden ser reversibles por medio de una detección y tratamiento a oportuno.

En el modelo final estadístico de regresión logística, las variables que se deben de tomar en cuenta para disminuir el riesgo de episodio de rechazo corneal son la edad de los pacientes, el género, el grupo de riesgo prequirúrgico, el tamaño del injerto y la compatibilidad sanguínea aunque se requiere vigilar estrechamente las demás variables que pudieran influir en el episodio de rechazo como lo son las comorbilidades sistémicas y oftamológicas, el tiempo quirúrgico, el tipo de trasplante y las complicaciones postquirúrgicas por lo que recomendamos la realización de un estudio prospectivo.

Incluir el estudio de compatibilidad sanguínea entre el paciente donador y receptor de córnea en el trasplante permitirá disminuir la frecuencia de episodio de rechazo corneal así como mejorar la sobrevida del injerto y el éxito del trasplante, previniendo en nuestro medio en gran medida la falla de injerto. Se recomienda realizar un estudio prospectivo para mejorar el control de todas las variables en estudio que influyen en la presentación de rechazo corneal además de la compatibilidad sanguínea para así disminuir los sesgo posibles en los resultados finales.



NUM. PROTOCOLO:

NOMBRE RECEPTOR: _____ FECHA: _____
NSS: _____
TELEFONO: _____
FECHA NACIMIENTO: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

DIABETES MELLITUS: NO__ SI__ _____
HIPERTENSIÓN ARTERIAL: NO__ SI__ _____
INSUFICIENCIA RENAL: NO__ SI__ _____
ENF.INFECCIOSAS: NO__ SI__ _____
REUMATOLOGICAS: NO__ SI__ _____
OTROS: _____

ID CENATRA: _____

OJO TRASPLANTADO:

OD

FECHA TRASPLANTE: _____

OI

EDAD AL TRASPLANTE: _____

DIAGNÓSTICO PRETRASPLANTE Y TIEMPO QUIRURGICO _____

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

AV:

SEGMENTO ANTERIOR:

Tamaño injerto:

CARTA CONSENTIMIENTO: SI NO

TOMA MUESTRA SANGUÍNEA: SI NO

CONTRARREFERENCIA: SI NO

GRUPO SANGUÍNEO:

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha _____

“Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO como factor de riesgo de episodio de rechazo en pacientes con trasplante corneal en el Hospital de Especialidades CMNSXXI, estudio de Casos y Controles anidados en una Cohorte”

Registro del Comité Local de Investigación en Salud **número: 2011-3601-109**

A Ud. se le realizó un trasplante de córnea durante el periodo comprendido del 2005-2012 por lo cual le invitamos a participar en el proyecto de investigación que tiene como título “Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO como factor de riesgo de episodio de rechazo corneal en pacientes trasplantados de córnea en el Hospital de Especialidades CMNSXXI. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte”, que se llevará a cabo en el servicio de oftalmología CMNSXXI. Al igual que a Ud se le invitará a participar a 150 pacientes trasplantados más.

Su participación en este estudio es voluntaria por lo que le solicitamos lea detenidamente la siguiente información antes de decidir aceptar o no participar en este estudio de investigación.

Propósito del estudio: El principal propósito de este estudio es conocer si la edad, el sexo, enfermedades antes de su trasplante, el tiempo que duró la cirugía y el tipo de sangre entre otros factores han influido para Ud haya tenido o no haya tenido rechazo de su trasplante de córnea.

Su participación: su participación consistirá en contestar verbalmente algunas preguntas realizadas por el Dr. Arturo Carrasco Quiroz. Las preguntas serán de datos generales como el Nombre, Edad, Número de Seguridad Social, algunas enfermedades que haya tenido durante el trasplante o que tenga actualmente. Además le realizaremos una consulta oftalmológica que consistirá en revisar por medio de una lámpara de hendidura cómo esta su trasplante actualmente. En ningún momento tocaremos su ojo ni le aplicaremos ninguna gota en sus ojos por lo que no cambiaremos el estado que tiene su trasplante actualmente. También le tomaremos una muestra de sangre de su brazo, lo correspondiente a un tubo (10ml). Esta muestra de su sangre será con el propósito de saber que tipo de sangre es Ud para poder compararla con la del paciente que donó su córnea.

Los posibles riesgos o malestares de su participación: será la de la toma de una muestra de sangre. La extracción de sangre será realizada por personal entrenado para la toma de muestra de sangre. Durante la extracción sanguínea con una jeringa estéril tendrá un ligero dolor en el sitio de la punción además de que posiblemente presentará un moretón en el sitio de la punción por un par de días.

Beneficios de su participación: No tendrá ningún beneficio si decide participar.

Participación y Retiro: Su participación será **voluntaria** y **no comprometerá de ninguna manera el derecho a la atención médica que le ofrece el IMSS** así como **no modificará el tratamiento oftalmológico que lleva actualmente así como el estado actual de su trasplante**. Si Ud decide participar, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación si así lo decide en cualquier momento sin que ello afecte la atención médica que recibe actualmente en el IMSS.

Durante su participación nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga Ud con respecto al procedimiento de la extracción sanguínea, de la exploración oftalmológica y del estado actual de su trasplante.

Confidencialidad: La información obtenida durante el interrogatorio, durante la exploración oftalmológica, del expediente clínico y de su grupo sanguíneo será en todo momento **confidencial** y no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio. Así mismo no podremos darle información del paciente

que donó su córnea. Los resultados que se obtengan de esta investigación se le harán saber (por medio de correo electrónico o por teléfono) al término del estudio si así Ud lo desea.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones de la Investigación:

Si Ud tiene alguna pregunta o duda relacionado con la investigación, exploración oftalmológica o toma de muestra de sangre puede comunicarse con:

Dr. Adolfo Chávez Negrete. Jefatura de educación e investigación del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Avenida Cuauhtemoc 330, colonia Doctores CP 06720 Delegación Cuauhtemoc, México DF. Teléfono 5543547626. Email: achavezn@gmail.com

Dr. Arturo Carrasco Quiroz. Servicio Oftalmología Consultorio 7, Hospital de Especialidades CMNSXXI. Avenida Cuauhtemoc 330, Colonia Doctores CP 06720, Delegación Cuauhtemoc, México DF. Telefono 5543547626. Email: arturocarrascoquiroz@yahoo.com

Declaración de Consentimiento Informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formulario yo consiento voluntariamente participar en esta investigación descrita.

Nombre y firma del participante _____

Testigos:

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1 Nombre _____

Firma _____

Parentesco con el participante _____

Fecha _____

Testigo 2 Nombre _____

Firma _____

Parentesco con el participante _____

Fecha _____

Tabla de Compatibilidad del grupo sanguíneo donador-receptor

COMPATIBILIDAD ENTRE GRUPOS SANGUÍNEOS									
		DONADOR							
		O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
R E C E P T O R	O-	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗
	O+	SI ✓	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗
	A-	SI ✓	NO ✗	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗
	A+	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗	NO ✗
	B-	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗	SI ✓	NO ✗	NO ✗	NO ✗
	B+	SI ✓	SI ✓	NO ✗	NO ✗	SI ✓	SI ✓	NO ✗	NO ✗
	AB-	SI ✓	NO ✗	SI ✓	NO ✗	SI ✓	NO ✗	SI ✓	NO ✗
	AB+	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓	SI ✓

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Cuervas Mons V, del Castillo Olivares L. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: ARAN ediciones, S.A; 1999.
- ² Eye Bank Association of America, Frequently Asked Questions. Disponible en: <http://www.restoresight.org/about-us/frequently-asked-questions/>. Consultado el 16 enero 2013.
- ³ Centro Nacional de Trasplantes, estadísticas Trasplantes reportados durante el 2012, Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html. Consultado el 16 enero 2013
- ⁴ Centro Nacional de Trasplantes, estadísticas, ¿cuántas personas requieren recibir un trasplante?. Disponible en : http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html. Consultado el 16 enero 2013.
- ⁵ Verdiguél S, Carrasco A, Cabrera E. Experiencia de trasplante corneal periodo 2005-2010. México 2011. Presentada en la Universidad Nacional Autónoma de México para obtención de grado de especialidad oftalmología. Tesis no publicada.
- ⁶ Serghiescu, Selaru D. Current trends in Keratoplasty, *Oftalmología*, 2009;53(3):55-63.
- ⁷ Pleyer U, Schlickeiser S. The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87: 488-497.
- ⁸ Sánchez-Cornejo M, Muños-Ibarra P et al. Incidencia de rechazo a trasplante de córnea por grupos de pronóstico. *Rev Hosp Jua Mex* 2009; 76(3):117-121.
- ⁹ Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U et al. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2005;33(6):623-7.
- ¹⁰ Hawa-Montiel, Hurí. (2005). Trasplante de córnea: Criterio clínico quirúrgico. *Revista de investigación clínica*, 57(2), 358-367. URL: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200033&lng=es&tling=es. Consultado el 16 enero 2013.
- ¹¹ Hori J, Vega JL, Masli S. Review of ocular immune privilege in the year 2010: modifying the immune privilege of the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 2010 Oct;18 (5):325-33
- ¹² Denniston AK, Kottoor SH, Khan I, Owsal K, Williams GP, et al. Endogenous Cortisol and TGF-(beta) in Human Aqueous Humor Contribute to Ocular Immune Privilege by Regulating Dendritic Cell Function. *J Immunol* 2011 Jan1;186(1):305-11.
- ¹³ Sánchez M, Olivares O, Lima V, Razo-Blanco D, Pérez C. Factores asociados con rechazo a trasplante de córnea, por grupos de pronóstico. *Rev Mex Oftalmol*; sept-oct 2008; 82(5):277-280
- ¹⁴ Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence- based meta-analysis. *Ophthalmology*, 2010 Jul: 117 (7):1300-5.
- ¹⁵ Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation* 2006; 81(6): 896-901
- ¹⁶ Krachmer J. Specular microscopy. *Cornea* , ed. Elsevier Mosby, 1997, pag 7-18

-
- ¹⁷ Georgiadis N, Kardasopoulos A, Bufidis T. The evaluation of corneal graft tissue by the use of trypan blue. *Ophthalmologica* 1999;213(1):8-11.
- ¹⁸ Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. La función inmunológica de la piel. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(5):211-24
- ¹⁹ Kahwaji J, Vo AA, Jordan SC. ABO blood group incompatibility: a diminishing barrier to successful kidney transplantation? *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Nov;6(6):893-900.
- ²⁰ Tanabe M, Kawachi S, Obara H. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2010 Oct; 40(10):943-9.
- ²¹ Chan J, Dua H, Powell-Richards A et al. Effect of ABO blood group mismatching on corneal epithelial cells: an in vitro study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1104-1109.
- ²² Treseler P, Foulks G, Sanfilippo F, Expression of ABO Blood Group, Hematopoietic, and Other Cell-Specific Antigens by Cells in Human Cornea. *Cornea*. Sept 1985: 4(3):157-168
- ²³ Ardjomand N, Reich M, Radner H. Expression of blood group antigens A and/or B in diseased corneas. *Curr Eye Res* 1998; 17:650-655.
- ²⁴ Ardjomand N, Komericki P, Klein A, Mattes D. et al. ABO blood group expression in corneal allograft failures. *Ophthalmologie*, Oct 1005: 102 (10):981-6.
- ²⁵ Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS): effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1392-1403
- ²⁶ Roy R, Béatrice Des Marchais, et al. Role of ABO and Lewis blood group antigens in donor-recipient compatibility of corneal transplantation rejection. *Ophthalmology* 1997; 104: 508-512
- ²⁷ Dunn SP, Stark WJ, Stulting RD. The effect of ABO blood incompatibility on corneal transplant failure in conditions with low-risk of graft rejection. *Am J Ophthalmol* 2009;147(3):432-438.
- ²⁸ Mehri P, Becker B, Oglesby R. Corneal transplants and blood types: A clinical study. *Am J Ophthalmol* 1959;47:48-53
- ²⁹ Allansmith MR, Drell DW, Kajiyama G, Fine M. ABO blood groups and corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 1975;79:493-501
- ³⁰ Martínez P, Martínez-Costa R, Cisneros A, Menezo JL. ¿Cómo mejorar los resultados del trasplante corneal a un bajo coste? URL: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2001/01-06.htm>. Consultado el 16 enero 2013.
- ³¹ Batchelor JR, Casey TA, Gibbs DC, et al. HLA matching and corneal grafting. *Lancet*. 1976;1:551-554
- ³² Bullón L, La estadística en la investigación epidemiológica: el estudio de casos y controles. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. Vol.63, No2-2002. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v63_n2/estadistica_inv.htm

-
- ³³ Velasco Rodriguez V, Martínez Ordaz V, Roiz Hernández J. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. 2003, e-libro.net, Buenos Aires, Argentina. Págs 59-67.
- ³⁴ Fleiss, J. L, Levin B. A. In Statistical methods for rates and proportions. In Wiley Series in Probability and Statistics. Third Edition. Hoboken, NJ. John Wiley & Sons, Inc.; 2003:xxvii, 760p 2003.
- ³⁵ Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Vigésima segunda edición. Disponible en: www.rae.es/rae.html. Consultado el 16 enero 2013
- ³⁶ Arbeláez-García CA. Sistema de grupo sanguíneo ABO. Medicina & laboratorio 2009;15:329-346
- ³⁷ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Disponible en URL: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>. Consultado el 16 enero 2013
- ³⁸ Méndez E, Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh (D) en la zona media del Estado de San Luis Potosí. Rev Fac Med UNAM; vol.47 no.1 enero-febrero 2004.
- ³⁹ Peón-Hidalgo L, Pacheco-Cano M, Zavala-Ruiz M, et al, Frecuencias de grupos sanguíneos en compatibilidades ABO y RhD, en La Paz, Baja California Sur, México. Salud Pública Méx 2002; Vol. 44(5):406-412.
- ⁴⁰ Guzman L, Beauregard A, Ballerteros F. Frecuencia de las patologías relacionadas con rechazo a trasplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante. Rev Méx Oftalmol; Noviembre-Diciembre 2006; 80(6):325-329.
- ⁴¹ Dobbins K, Price F, Whitson W. Trends in the indications for Penetrating Keratoplasty in the midwestern United States. Cornea; nov 2000; 19(6): 813-816.
- ⁴² Ortiz G, Rechazo de injerto corneal. Sociedad Mexicana de Oftalmología. Disponible en: www.smo.org.mx/rechazo-de-injerto-corneal. Consultado el 16 enero 2013.
- ⁴³ Neil L, U. Stenevi, M. Claesson, Per Fagerholm et al. Survival of donor-derived cells in human corneal transplants., 2009, Investigative ophthalmology and visual science, (50), 6, 2673-2678.
- ⁴⁴ Anshu A, Lim L, Htoon H, Tan D. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the singapore corneal transplant study. Am J Optal 2011; 151: 442.448.
- ⁴⁵ Guzman L, Beauregard A, Ballerteros F. Frecuencia de las patologías relacionadas con rechazo a trasplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante. Rev Mex Oftalmol; Noviembre-Diciembre 2006; 80(6):325-329.
- ⁴⁶ American Red Cross. Northern Ohio Blood Services Region. Disponible en URL: <http://chapters.redcross.org/br/northernohio/INFO/bloodtype.html>. Consultado el 16 enero 2013