



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

“Factores de Riesgo y Frecuencia de Rechazo Corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante”

TESIS QUE PRESENTA

DR. LUIS OTHÓN GITTINS NÚÑEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

ASESOR

DRA. RITA RIOS PRADO

CO-ASESOR

DR. MARCO ANTONIO SOTO DAVILA



MEXICO, D.F

FEBRERO 2015



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.



DRA. DIANA G. MÉNEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

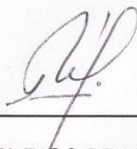


DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIZACION EN OFTALMOLOGÍA

U.M.A.E HOSPITAL ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. RITA RÍOS PRADO

ASESOR TESIS

MÉDICO CIRUJANO OFTALMÓLOGO

SUBESPECIALIDAD UVEA

UMA E HE CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **20/06/2014**

DRA. RITA RIOS PRADO

P R E S E N T E

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

"Factores de Riesgo y Frecuencia de Rechazo Corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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-2014-3601-137

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento. Papá y mamá

A mi hermano Omar, que constituye una motivación día con día, de quien espero se sienta muy orgullosos de mí así como yo de él.

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

Este logro no es tan solo mío, sino de cada uno de ustedes.

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
PORTADA	1
RESUMEN	6
INTRODUCCION	8
JUSTIFICACIÓN	29
PREGUNTA DE INVESTIGACION	29
OBJETIVOS	31
HIPOTESIS	32
METODOLOGIA	33
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	34
ANALISIS ESTADISTICO	34
ASPECTOS ETICOS	41
RECURSOS	43
RESULTADOS	42
DISCUSION	53
CONCLUSIONES	57
ANEXOS	59
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	60

RESUMEN

”Factores de Riesgo y Frecuencia de Rechazo Corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante”

Dr. Othón Gittins Núñez¹, Dra. Rito Ríos Prado²,

¹Médico Residente de 3° año de Oftalmología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Médico Adscrito a la división de Oftalmología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

²Médico adscrito a la división de Oftalmología servicio de Úvea del Hospital de Especialidades CMN SXXI

Introducción: El trasplante de córnea o queratoplastia penetrante (QPP) representa uno de los procedimientos quirúrgicos que se realizan con mayor frecuencia en todo el mundo y de mejor pronóstico. Dentro de sus principales indicaciones se encuentran: el queratocono, la queratopatía bulosa, el rechazo corneal previo, distrofia corneal e infección.¹

Dentro de los Factores de Riesgo conocidos para rechazo del trasplante son edad del receptor, presencia de vasos en la córnea receptora, presión intraocular, y retrasplante.^{12, 14}

El rechazo inmunológico del injerto es la complicación postoperatoria más importante se ha observado en el 28% de pacientes sometidos a queratoplastia penetrante.^{30, 33, 34}

Objetivo. Determinar los factores de riesgo y frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP en el periodo de marzo 2008 a marzo 2014 en el departamento de córnea de la División de Oftalmología de HE CMN SXXI.

Material y Métodos. Diseño: Descriptivo, Observacional, Transversal, Retrospectivo y Analítico. **Lugar:** HE CMNSXXI **Sujetos:** Pacientes operados de la primera queratoplastia penetrante en la consulta externa de córnea, con seguimiento mínimo de 6 meses. **Procedimientos:** Revisión de expedientes clínicos de pacientes operados de queratoplastia penetrante en HECMNSXXI **Estadística:** Descriptivo, Observacional, Transversal Retrospectivo y Analítico.

Resultados: Del total de los pacientes trasplantados 35.3% presentaron rechazo del trasplante corneal. La neovascularización corneal previa al trasplante de la corona receptora estuvo presente en 21.3%

Conclusiones. En nuestro estudio encontramos resultados similares a los reportados en la literatura, siendo los factores de riesgo más importantes para presentar rechazo con el uso de trépanos mayores de 7.50mm, paciente con antecedente con neovascularización corneal previa, queratopatía y la queratitis herpética.

Palabras clave: Trasplante de córnea, rechazo corneal, factores Riesgo

Datos del alumno	
Autor	
Apellido Paterno	Gittins
Apellido Materno	Núñez
Nombre	Luis Othón
Teléfono	5554567124
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Oftalmología
No. De cuenta	512212810
2. Datos del asesor	
Apellido Paterno	Ríos
Apellido Materno	Prado
Nombre	Rita
3. Datos de la Tesis	
Título:	Factores de Riesgo y Frecuencia de Rechazo Corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante”
No. De paginas	62
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-137

INTRODUCCIÓN

El trasplante de córnea o queratoplastia es una intervención quirúrgica en la cual se sustituye el tejido corneal dañado o enfermo por tejido corneal sano.

Representa uno de los procedimientos quirúrgicos que se realizan con mayor frecuencia en todo el mundo y de mejor pronóstico; no existen reportes exactos pero se estima que el número de trasplantes realizados a nivel mundial es de 60000 procedimientos por año.¹

Dentro de las principales indicaciones se encuentran: el queratocono, la queratopatía bulosa, el rechazo corneal previo, distrofia corneal e infección. ¹

El éxito del trasplante corneal se debe al privilegio inmunológico de la cámara anterior, y la córnea. El rechazo inmunológico del injerto es la complicación postoperatoria más importante y la causa más común de falla del injerto. Este privilegio es adquirido y mantenido por distintos mecanismos como son la integridad de la barrera hemato-ocular, la ausencia de vasos linfáticos y el microambiente intraocular inmunosupresor. La supervivencia del injerto en córneas avasculares es del 90% durante el primer año, mientras que en córneas vascularizadas es únicamente de un 60-70%.²⁻⁴

Rechazo corneal

El Rechazo corneal fue descrito por primera vez Paufigue en 1948, actualmente se considera como un proceso específico donde un injerto que ha permanecido transparente por lo menos 2 semanas, presenta súbitamente edema acompañado inflamación del segmento anterior, este proceso es medido inmunológicamente.²

Este complejo mecanismo inmunológico ocasiona descompensación de la córnea trasplantada, que finalmente puede dejar un daño reversible o irreversible. Se caracteriza por presentar uno de los siguientes datos:

Desarrollo de una línea de rechazo epitelial o endotelial y banda de rechazo endotelial.²

Presencia reciente de reacción en cámara anterior unilateral con precipitados queráticos.³

Incremento en el grosor corneal (edema) en un injerto previamente claro con visibilidad de humor acuoso.²

Inicio en la tercera semana o después (puede ser a partir del 10 día) en un injerto transparente exitoso.²

El proceso inflamatorio se limita inicialmente solo al injerto, comenzando en los bordes del mismo cerca de los vasos sanguíneos proximales, posteriormente involucrando todo el injerto.²

La fisiopatología del rechazo de injerto corneal envuelve una compleja interrelación entre el sistema inmunológico sistémico y el ocular .3-4

El rechazo corneal es un proceso inmune iniciado por el reconocimiento y la respuesta primaria a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del trasplante. Los antígenos del CMH, por sí solos, no suponen una barrera para el rechazo ya que las células presentadoras de antígeno pueden iniciar una respuesta inmune.⁴

Las células de Langerhans (CL) son células presentadoras de antígenos distribuidas por toda la superficie externa del organismo (4), incluyendo conjuntiva y córnea periférica, estando la región central de la córnea desprovista de estas células.⁵

Las células presentadoras de antígenos pueden inducir fallo del injerto mediante dos mecanismos⁶⁻⁷:

1. *Directo*: La presentación de antígenos proporcionada por las células dendríticas del injerto que serían las encargadas de activar directamente a los linfocitos T-Helper (LTH) del receptor y provocar un rechazo agudo.
2. *Indirecto*: Los antígenos del CMH del injerto son procesados y presentados por las células dendríticas del receptor, pudiendo provocar un rechazo crónico.

Por esta razón, sería teóricamente posible disminuir la agresividad del rechazo agudo al eliminar las células presentadoras de antígeno del donante.

En la práctica clínica el rechazo más frecuente es el rechazo endotelial que puede manifestarse como un edema difuso con precipitados queráticos difusos e importante reacción en cámara anterior, o como un edema localizado en la unión donante-receptor con precipitados queráticos en la zona e ingurgitación de los vasos adyacentes. En estadios avanzados podemos encontrar la línea de Khodadoust que indicaría la lesión de las células endoteliales por las células inmunes. El mecanismo patogénico en ambos casos es diferente, postulándose que en el primer caso las células inmunes accederían a través de la cámara anterior, mientras que en el segundo caso lo harían a través de los vasos sanguíneos limbares.⁶⁻⁷

El rechazo epitelial se manifiesta como una línea elevada sobre el epitelio o como un infiltrado subepitelial que se acompaña de menor sintomatología clínica y de una buena respuesta al tratamiento. Puede aparecer concomitantemente con el rechazo endotelial o como un cuadro separado.⁶⁻⁷

La córnea normal es un sitio privilegiado inmunológicamente por varios mecanismos : la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos, barrera remato-ocular ,la falta de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, la pérdida de la expresión del ligando FAS, la muerte rápida de las células presentadoras de antígeno en la córnea y de las moléculas inmunomoduladoras en la cámara anterior, pero este privilegio inmunitario es relativo ya que ante la presencia de inflamación se modifican su características.³⁻⁶

Presentar pérdida de la sutura, infección recurrente por virus herpes o infección

de la sutura provocan inflamación corneal interrecurrente lo cual puede precipitar un episodio de rechazo.⁵

En general el rechazo corneal es considerado como resultado de la respuesta inmune de tipo TH1-CD4 caracterizada por la producción de citocinas proinflamatorias, interferón gama (IFN- γ) y de Interleucina 2 (IL2).⁶⁻⁷

El reconocimiento del antígeno de histocompatibilidad (HLA) en las células del donador por parte del sistema inmune del receptor desencadena una vía aferente Inmunitaria, produciendo sensibilización y posteriormente se desencadena una respuesta inmune específica en contra de estos antígenos ocasionando la descompensación de la córnea donadora.

El HLA son glicoproteínas localizadas en la superficie celular, su estructura está determinada por 4 genes en el cromosoma 6 (HLA-A, B, C, D). Las antígenas clases HLA-I (A, B, C), se expresan en todas las células nucleadas del cuerpo, inclusive en el epitelio corneal, queracitos estromales y en el endotelio. Los antígenos clase II HLA (HLA-DR, DQ y DP) solo se encuentran en células específicas: linfocitos B, macrófagos, células Langerhans, y células dendríticas. El interferón gamma (INF- γ) y la reacción inflamatoria incrementan la expresión de antígenos clase II. Los antígenos del donador en el proceso de sensibilización del huésped son procesados por las células presentadoras de antígeno hacia el sistema inmune del huésped, acompañado con expresión de interleucina-1 (IL-1) y HLA II. Una vez sensibilizado el huésped expresa una

reacción inmune contra los antígenos extraños y se puede manifestar de varias maneras, la vía eferente se expresa por medio de la activación de células Th (linfocitos T Helper), que inducen la activación de macrófagos (MAF), factor de inhibición de migración (MIF), INF- gamma (induce la expresión de antígenos de clase II), interleucina-2, que a su vez estimula la activación y proliferación de otros linfocitos T y B. Los linfocitos B producen anticuerpos, los cuales atraen células inflamatorias no específicas (macrófagos, Natural Killer) y activación del complemento. Las células mononucleares Fas positivas infiltran al segmento anterior rápidamente induciendo apoptosis y aumentando el daño.

El rechazo corneal al aloinjerto conlleva una serie de interacciones entre diferentes clases de células presentadoras de antígenos, citosinas y leucocitos.⁸⁻⁹

También se ha encontrado niveles aumentados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), en episodios agudos de rechazo. Esta citosina es liberada de manera temprana en la activación inmune y ha sido detectado en la circulación periférica.

Clasificación

Las tres capas de la córnea (epitelio, estroma y endotelio) pueden presentar rechazo.

El rechazo corneal puede ser focal crónico o endotelial, estromal crónico, estromal hiperagudo y epitelial, ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses tras la cirugía ; en muchas ocasiones se presentan en forma aislada o

combinada por lo cual no es fácil identificar que capa se encuentra involucrada en un evento de rechazo corneal. 10-11

Los síntomas asociados al rechazo corneal son: visión borrosa, ojo rojo y discomfort, pero en algunos casos puede presentarse asintomático

La forma más común es el endotelial o también llamado rechazo focal crónico, es el más sintomático y devastador, los signos clínicos incluyen: dolor ocular, inyección limbal, células en humor acuoso, precipitados retroqueráticos, edema del botón corneal y disminución de la visión.

La incidencia reportada va del 2 al 44%. Tiene una correlación directa con el grado de vascularización confirmado por la literatura¹².

Puede de dos tipos:

Reversible: es la condición donde el injerto corneal bajo el rechazo ha respondido a la terapia con corticoesteroides con disminución del edema, recuperación de transparencia y ausencia de signos inflamatorios.

Irreversible: cuando la descompensación endotelial a pesar del manejo no logra mantener el injerto claro.

Se dice que es definido cuando en un ojo con injerto previamente claro y delgado presenta inflamación con células y flare en cámara anterior, precipitados queráticos y edema del injerto, en forma de una línea de rechazo.

Se dice probable cuando un ojo presenta todos los signos anteriores pero no

presenta línea de rechazo y se dice que es posible cuando un ojo presenta edema del injerto sin ningún otro signo inflamatorio.

El rechazo epitelial, generalmente es silencioso y asintomático, por lo cual es difícil determinar su incidencia, la cual se ha reportado del 10 al 14%.

Se caracteriza por una línea periférica sobreelevada en el injerto algunas veces cerca de un vaso sanguíneo en la interfase donador-huésped y avanza hacia el centro en varios días hasta meses, que representa el movimiento de las células epiteliales dañadas del donador y tiñe con fluoresceína¹³⁻¹⁴.

El epitelio por detrás de la línea de rechazo el epitelio aparece blanquecino, irregular y es reemplazado por epitelio receptor, alternativamente pueden aparecer infiltrados epiteliales cerca de la línea de sutura que son conocidos como “Kave’ s Dots “.

Por lo general es autolimitado, pero se puede asociar a otros tipos de rechazo, así como la persistencia de un defecto epitelial.

El rechazo estromal crónico es poco común (del 2 al 15%) representan un tipo de rechazo de bajo riesgo, pero existe el riesgo de desarrollar otras formas de rechazo severo y se caracteriza por un infiltrado estromal periférico solo en el tejido donador en un botón previamente transparente, por lo general ocurre en un área de vascularización adyacente y simultáneamente con un rechazo

endotelial.²⁰

Los infiltrados numulares subepiteliales, son infiltrados blanquecinos de aproximadamente 0.2 - 0.5 mm de diámetro localizados en el estroma anterior, clínicamente parecidos a los que se observan tras una conjuntivitis por adenovirus.

El Rechazo Estromal Hiperagudo ocurre por lo general simultáneamente o tras de un rechazo endotelial. En el estadio inicial se asocia con congestión ciliar y vasodilatación corneal, se observa un haz estromal que inicialmente envuelve todo el grosor del injerto y se extiende hacia la córnea receptora en un tiempo corto (24 a 48 horas), y puede estar asociado con pérdida de epitelio²².

Clínicamente puede parecer un absceso corneal en una corneal muy vascularizada, en su forma más severa responde pobremente al tratamiento y deja como secuela defecto epitelial persistente.²²

Diagnóstico diferencial

- 1.- falla del injerto: se caracteriza por edema paulatino del injerto, sin signos inflamatorios.
- 2.- endoftalmitis: presentan reacción severa del ojo, hipopión, e infiltrados in vitro.
- 3.- crecimiento epitelial: membrana blanquecina que cubre la porción anterior del iris, no cede a esteroide y se relaciona a hipertensión ocular.
- 4.- queratitis herpética recurrente: historia de infección herpética corneal, ausencia

de línea endotelial de rechazo con intensa reacción de cámara anterior.

Tratamiento

- Corticoesteroides

Los esteroides tópicos son la principal medida terapéutica.

El efecto es el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y lipooxigenasa, por inhibición de la fosfolipasa 2, disminuyendo la exudación fibrinoide, la quimiotaxis, la fagocitosis, restaurando la permeabilidad capilar, estabilizando la membrana lisosomal de las células polimorfo nucleadas (PMN) e inhibiendo la vascularización del injerto²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶.

- Corticoesteroides sistémicos

El uso adicional de los corticoesteroides sistémicos, reducen el número de células T circulantes, e inhibe su proliferación.

La administración puede ser oral o intravenosa, en caso de un rechazo corneal agudo se recomienda dosis altas de 60-80mg al día, por 6 a 8 semanas.

Los pulsos intravenosos de metilprednisolona o prednisona vía oral se han utilizado en casos de rechazo endotelial. ²⁷⁻²⁸

Esta terapia se ha recomendado para la prevención de rechazos subsecuentes.

- Agentes citotóxicos

El más utilizado es la Azatioprina que se encarga de inhibir la replicación celular, en una fase temprana del ciclo celular del rechazo, pero no en una fase tardía, se administra de 1 a 2 mg por kilo de peso al día, vía oral combinada con corticoesteroides tópicos. Durante su uso se debe monitorizar al paciente con biometría hemática y pruebas de función hepática.

Se deben considerar los efectos secundarios como supresión de la médula ósea, necrosis hepatocelular, toxicidad del tracto gastrointestinal e incremento del riesgo de neoplasia, por lo que su uso es limitado.²⁹⁻³⁰

- Ciclosporina A

Agente inmunosupresor potente que también tiene acción sobre las fases tempranas de la sensibilización antigénica. Como inmunomodulador inhibe la presentación de antígenos, y la producción de linfocinas y de IL-2, que a su vez limita la producción de células CD4 y CD8.

- Agentes inmunomoduladores nuevos

1.- tacrolimus (FK-506): derivado del hongo streptomyces Tsukubaensis, parece ser diez a cien veces más poderoso que la ciclosporina, con un mecanismo de acción similar, es efectivo para la prevención de rechazo de aloinjerto, en dosis de 0.16mg/kg/día, esta dosis no produce efectos adversos sistémicos. Se ha encontrado efectivo en pacientes de alto riesgo.

- 2.- Rapamicina: es más potente que el tacrolimus, tiene efecto inmunomodulador y sobre la IL-2, ha mostrado una Buena penetración corneal.
- 3.- 15-deoxyspegualin (DSG): derivado del bacillus laterosporus, inhibe a linfocitos y monocitos, y se asocia a pocos efectos adversos. ⁴⁰

Factores de riesgo para rechazo

Factores del donador:

- Edad

Diversos estudios han demostrado que la edad de donante no es un factor que influya en la supervivencia del injerto, pero sí han encontrado un aumento de las anomalías y disfunciones endoteliales con el paso de los años que abocarían a un fallo del injerto. Se ha sugerido que las córneas de donantes jóvenes pudieran disponer de mayor carga inmunológica y, por lo tanto, mayor riesgo teórico de rechazo.¹⁴⁻¹⁶

- Conservación

Las células de Langerhans (CL) juegan un papel muy importante en el rechazo del trasplante corneal. La manipulación de los medios de conservación demuestra una disminución en la viabilidad de estas células ¹⁷. Holland y cols ¹⁸ así como Pels y cols ¹⁹ demuestran la desaparición de CL a la semana de cultivo. El epitelio comprende 5 ó 6 capas celulares que se va deteriorando de forma evidente tras seis días de conservación en Optisol-GS²⁰. La pérdida de CL sería consecuencia de estos cambios epiteliales. Sin embargo, la suposición de que los medios de

conservación disminuyen la inmunogenicidad parece ser tenue y debida principalmente al tamaño reducido del injerto que aportaría pocas células presentadoras de antígeno.²⁹⁻³⁰

Otro método propuesto para disminuir la carga antigénica corneal, sería el retirar el epitelio corneal del injerto para eliminar las células de Langerhans^{3, 17}. Esta maniobra ha demostrado disminuir la incidencia de rechazo en relación a los trasplantes realizados con epitelio corneal sano.³⁰⁻³¹

- Histocompatibilidad

El estímulo antigénico principal para el rechazo del injerto y la producción de anticuerpos es el CMH. Por esta razón, se intenta buscar una compatibilidad entre donante y receptor⁹.

Es difícil sacar conclusiones de las diversas publicaciones realizadas acerca del tipaje HLA. Hay un gran número de estudios prospectivos y retrospectivos que confieren un aumento en la supervivencia del injerto en pacientes de alto riesgo (presencia de dos o más cuadrantes de vascularización corneal; rechazos previos en este ojo) cuando existe compatibilidad HLA I. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias significativas en este tipo de compatibilidad. Los datos sobre la relevancia de antígeno HLA II^{16, 21} son todavía más ambiguos.

Debido al elevado coste y al gran polimorfismo en los resultados de la compatibilidad donante-receptor, su uso quedaría muy restringido a centros de referencia con elevado número de queratoplastias.

Factores del huésped:

- Edad

La edad del receptor al igual que la edad del donante son motivos de controversia ya que aunque se ha visto un mayor número de rechazos en pacientes menores de 60 años, otros estudios comparativos no han encontrado diferencias significativas¹⁴⁻¹⁵.

- Vascularización

La presencia de vasos en la córnea receptora es un factor de mal pronóstico ^{2, 14, 15, 28,32}. Una mínima vascularización puede ser suficiente para completar el arco aferente de sensibilización y reducir el privilegio inmune de la córnea, pero se acepta que las córneas con más de un cuadrante de vascularización tienen un mayor riesgo de presentar rechazo.

La vascularización corneal del huésped, es el factor de riesgo más importante y puede ser clasificado dependiendo del grado de la misma. Se define como:

1.- Alto riesgo:

Cuando la vascularización es de dos o más cuadrantes y se extiende por menos dos milímetros dentro del estroma

2.- Mediano riesgo:

Cuando se extiende de uno a dos cuadrantes y

3.- Bajo riesgo:

Cuando es avascular.

- Anexos oculares

La regularidad de los bordes palpebrales, el adecuado parpadeo, la función lagrimal y la funcionalidad de los pares craneales V y VII serían factores a tener en cuenta en la protección de superficie ocular. Una inflamación crónica provocada por la disfunción de estos elementos creará un clima propicio para que se inicie un rechazo.

- Epitelio corneal

El mantenimiento de la superficie ocular es fundamental para la supervivencia del injerto. La regeneración del epitelio corneal deriva de células pluripotenciales («stem cells») localizadas en la capa basal epitelial limbar. Un daño a este nivel provocaría defectos epiteliales recurrentes en el injerto. En estos casos es deseable realizar un trasplante límbico que aporte las «stem cells» y así asegurar un epitelio corneal sano¹⁰. Sin embargo, esto parece incrementar el riesgo de rechazo inmunológico en el huésped, por ser esta zona rica en CL.

- Presión intraocular

Las células endoteliales son fundamentales para mantener la transparencia del injerto. Las modificaciones en la presión intraocular ocasionan daños repetidos a nivel endotelial^{15, 30,31}. Cuando estas fluctuaciones se continúan, el daño endotelial abocará en un fallo del injerto, pero se desconocen los efectos sobre un posible mecanismo inmune.

- Actividad

La actividad de la enfermedad (uveítis, queratitis) empeora el pronóstico del trasplante^{15, 32,34}. La inflamación causada por el trauma quirúrgico junto con la inflamación de la enfermedad de base, aumenta el riesgo de rechazo endotelial por la atracción de células inmunes al lecho corneal.

- Retrasplante

La presencia de un injerto corneal previamente rechazado, ha sido incluido como un factor de alto riesgo^{14, 32}. Sin embargo, se ha sugerido que esta mayor proporción de fracaso, se debe a una mayor vascularización que ocurre con cada proceso de rechazo. La supervivencia de un nuevo injerto en córneas avasculares no es significativamente diferente de la del primer injerto, pero cuando la vascularización corneal es importante, el pronóstico es más sombrío.

- Etiología

La etiología que conduce al trasplante corneal es un factor importante en la supervivencia del injerto ya que existen estímulos que inducen a la migración de CL desde la periferia hacia la zona central como quemaduras, infecciones virales, bacterianas.^{4, 5,24}

En casos de antecedentes herpéticos, se pauta tratamiento con Aciclovir oral y tópico de forma profiláctica para reducir el número de recurrencias ya que con cada episodio aumenta el riesgo de rechazo ^{15,32}

La causticación, si es severa, ensombrece el pronóstico ya que el daño limbar y, la consiguiente pérdida de células primordiales llevará a una enfermedad del epitelio corneal en el injerto.

Sin embargo, en procesos no inflamatorios con ausencia de neovasos (queratocono, distrofias), la incidencia de rechazo es claramente menor

9,34.

Factores intraoperatorios

- Tamaño del injerto

Los injertos con mayor éxito quirúrgico son los de un diámetro menor de 8,5 mm y mayor de 6,5 mm. Injertos menores de 6,5 mm tienen resultados menos satisfactorios por la mayor frecuencia de descentramiento y un mayor astigmatismo. Los mayores de 8,5 mm tienen mayor probabilidad de rechazo por aumento de la carga antigénica corneal

- Localización

La localización del injerto debe ser central, tanto en lo que respecta al donante como en el receptor:

1. Injertos donantes de periferia localizados en la región corneal central del receptor provocan mayor número de rechazos agudos por mecanismo directo, debido al mayor número de CL que tiene el injerto donante.

2. Injertos donantes centrales localizados en periferia de córnea receptora darán lugar a mayor número de rechazos crónicos por la existencia de un elevado

número de células presentadoras de antígeno en la córnea receptora.

Esto significa que junto con el tamaño, es fundamental para la supervivencia del injerto el uso de regiones centrales, tanto de la córnea donante como de la del receptor, para disminuir así la carga antigénica.

- Cirugía asociada

La realización de cirugía de catarata, iris, vítreo o retina en el mismo acto quirúrgico que la queratoplastia, aumenta el componente inflamatorio o la adherencia del tejido al injerto, aumentando así la posibilidad de rechazo³².

En la cirugía de cataratas, el control del estado del cristalino o de la LIO en el receptor es fundamental³⁴. Se ha comprobado que la inserción de la LIO en cámara posterior es el mejor método¹⁵. Cuando ésta no pueda realizarse, la decisión de colocar una LIO suturada o LIO de cámara anterior o dejar al paciente afáquico es difícil. Se ha visto, que la incidencia de rechazo es mayor en pacientes afáquicos que en los que tienen una LIO suturada o una LIO en cámara anterior, sin embargo, la incidencia de edema macular quístico es mayor en estos últimos.

- Agresividad quirúrgica

El procedimiento quirúrgico, así como la inflamación inducida por la sutura, conlleva la expresión de antígenos HLA II en las células del injerto y la migración de CL de la periferia hacia la región central. Este mayor número de células presentadoras de antígenos provocarán la estimulación de los LTH del receptor dando lugar a una respuesta inmune.

Las queratoplastias en manos de cirujanos inexpertos (< de 50 queratoplastias al

año), presentan mayor índice de rechazo por la mayor inflamación que generan, por ello, es fundamental llevar a cabo una cirugía con una cuidadosa trepanación y puntos enterrados para prevenir la migración de células inmunes y disminuir la incidencia de rechazo.

- Técnicas alternativas

Las técnicas lamelares se caracterizan por la sustitución de una fracción laminar del espesor de la córnea colocando el injerto sobre la membrana de Descemet y el endotelio del huésped. De esta forma se mantiene el endotelio propio. No se utilizan de forma rutinaria por la mayor dificultad técnica, la necesidad de disponer del globo íntegro y el mayor grado de astigmatismo postquirúrgico.

Las técnicas rotacionales consisten en hacer una queratoplastia penetrante que pretende, mediante la rotación de la propia córnea, desplazar la zona lesionada fuera del eje visual. Al tratarse de un autoinjerto, no se desencadena rechazo inmunológico, pero el astigmatismo residual se controla muy mal.

Factores postoperatorios

- Suturas expuestas

Las suturas provocan una inflamación local e inducen la neovascularización, siendo ésta la fuente de aporte de células inmunes. Cuando esto sucede, deben retirarse los puntos para evitar la entrada de estas células. Los puntos expuestos pueden predisponer al acúmulo de mucina y con mayor frecuencia a la infección

- Defectos epiteliales persistentes

Los defectos epiteliales persistentes pueden llevar a la formación de una superficie corneal irregular con la creación de un mayor astigmatismo y unos pobres resultados visuales. La no re-epitelización podría llevar a una opacidad subepitelial o lo que es más importante, a una infección tras ulceración estromal.

- Glaucoma

Se ha demostrado que las fluctuaciones en la presión intraocular provocan un daño en las células endoteliales, siendo por tanto importante, la monitorización de la presión intraocular postoperatoria y la prevención del glaucoma. Para ello pautaremos tratamiento previo a la cirugía si el paciente padece glaucoma o evitaremos el bloqueo pupilar con tratamiento cicloplégico o con vitrectomía para eliminar el atrapamiento vítreo.

- Tratamiento

El régimen postoperatorio utilizado habitualmente incluye el tratamiento con esteroides tópicos. La pauta de instilación depende de la etiología y del componente inflamatorio, siendo su uso más intenso durante las primeras semanas, disminuyéndose paulatinamente.

En ocasiones, el tratamiento tópico es insuficiente para prevenir el rechazo. En estos casos, se plantea el uso de esteroides sistémicos. Su uso en forma oral (dosis 1 mg/kg/día) no ha obtenido resultados beneficiosos, sin embargo, en forma de pulsos intravenosos sí parecen mejorar la supervivencia del injerto durante la

primera semana, no encontrando diferencias significativas en las semanas sucesivas.

En queratoplastias de alto riesgo se plantea como alternativa el uso de inmunosupresores. La ciclosporina A es un fármaco encargado de suprimir las reacciones mediadas por las células T y prevenir la sensibilidad antigénica y la consiguiente proliferación de las células T inmunocompetentes.

Los resultados de la ciclosporina A tópica son contradictorios. Algunos estudios demuestran efectos beneficiosos en la prevención.

Por el contrario, el uso de ciclosporina sistémica, sí parece prevenir el rechazo, permitiendo el restablecimiento de cierto privilegio corneal. Este efecto persiste una vez finalizado el tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI se realizan anualmente más de 70 trasplantes de córnea, por lo que consideramos importante conocer la frecuencia de episodio de rechazo corneal en estos pacientes.

- ¿Cuáles son las Principales causas de Queratoplastia Penetrante en pacientes de CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI?
- ¿Cuál es la frecuencia de episodio de rechazo corneal en pacientes operados de queratoplastia penetrante en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI?
- ¿Cuáles son los principales factores de riesgo prequirúrgicos para presentar rechazo corneal en pacientes operados de queratoplastia penetrante?

JUSTIFICACIÓN

En nuestra Institución existe un programa permanente de trasplante corneal desde hace muchos años así como un banco de tejido y un comité de trasplante de córnea.

El trasplante de córnea es uno de los que mayor viabilidad tienen con un gran

porcentaje de éxito dado su privilegio inmunológico.

El riesgo de rechazo siempre está presente en los pacientes que reciben un trasplante, al igual que sucede en otros centros a nivel nacional e internacional.

Su vigilancia permanente ha permitido detectar cualquier rechazo de tejido en su momento. Sin embargo hay pacientes receptores que dada la condición de su enfermedad tienen más riesgo de presentar un rechazo en sus diferentes formas, en algún momento después del injerto y en algunos casos llegar a falla del injerto a largo plazo.

- Es de importancia conocer la frecuencia con que se presenta el rechazo corneal en sus diferentes formas para en un futuro poder tomar las medidas necesarias para disminuir la frecuencia.
- Comparar nuestra serie de pacientes con otras publicadas, e identificar diferencias.
- De esta manera se pueden tomar medidas encaminadas a la detección temprana de los diversos factores de riesgo para rechazo, preoperatorias y tomar medidas preventivas, enfocadas a la disminución de la prevalencia.
- Nuestro objetivo está encaminado a mejorar la supervivencia del injerto a largo plazo.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante corneal

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia penetrante en el periodo de 1 de Diciembre 2012 al 12 de Noviembre 2013 en el departamento de córnea de la División de Oftalmología de HE CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar si la frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP es mayor comparado con lo reportado en pacientes con neovascularización corneal previa al trasplante.
- Determinar si la frecuencia de rechazo corneal es mayor en pacientes sometidos a QPP con antecedente de trasplante corneal previo
- Determinar si la frecuencia de rechazo corneal es mayor en pacientes con antecedente de diagnóstico de glaucoma en tratamiento previo al trasplante.
- Determinar si la frecuencia de rechazo corneal es mayor en pacientes cuyo receptor tiene edad igual o menor a 60 años de edad.
- Determinar las características demográficas, clínicas y quirúrgicas de nuestra población con queratoplastia penetrante.

HIPOTESIS

HIPOTESIS GENERAL

La presencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante se observa con mayor frecuencia en aquellos que tienen factores de riesgo previos al injerto.

HIPOTESIS ESPECÍFICA

- La frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP es mayor en pacientes con neovascularización corneal previa al trasplante.
- La frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP es mayor en pacientes con antecedente de trasplante corneal previo.
- La frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP es mayor en pacientes con botones donadores mayores a 7.50mm
- La frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a QPP es mayor en pacientes cuyo receptor tiene edad igual o menor a 60 años de edad.

METODOLOGÍA

Previa autorización del protocolo por el Comité local de Investigación con el numero de registro R-2014-3601-137, se solicitará por escrito la revisión de expedientes clínicos en el Archivo Clínico del HECMNSXXI; El estudio se realizara con la revisión de expedientes clínicos de pacientes operados de queratoplastia penetrante en HECMNSXXI, donde se documente por escrito el diagnostico de rechazo corneal en la revisión de la consulta externa de Córnea. Se recabarón datos acerca de: edad, sexo, fecha del trasplante, agudeza visual preoperatoria, postoperatoria a los 12 meses, Tamaño del botón donador, tipo de rechazo presentado y en qué fecha postoperatoria lo presento. Se registró en la hoja de datos correspondiente y su distribución en el programa SPSS V21. Posteriormente se realizará el análisis de datos obtenidos de acuerdo al tipo de variable.

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

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio de tipo Descriptivo, Observacional, Transversal

Retrospectivo y Analítico.

Para determinar la frecuencia de rechazo corneal se calculó el tamaño de la muestra en base para determinar con exactitud una proporción de un 40 % en una población dada con una exactitud de un 90 %.

Se calculó el tamaño de muestra para cada uno de los factores de riesgo se realizó en base a diferencia de proporciones: el cálculo se realizó en el programa Epi info versión 3.4.3 – 2010’.

Alfa de: 0.10

Poder de 0.80

Factor de Riesgo	P1	P2	Tamaño
Neovascularización	0.35	0.60	150 pacientes
Cirugía Intraocular previa.	0.35	0.55	150 pacientes
Antecedente de Glaucoma	0.35	0.55	150 pacientes
Donador >55 años	0.35	0.55	150 pacientes

Criterios de inclusión:

- Mayor de 16 años.
- Ambos sexos.

- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo con seguimiento mínimo de 12 meses por el servicio de córnea.

Criterios de exclusión:

- Antecedente de Uso crónico de Inmunodepresores o inmunomoduladores vía sistémica.
- Embarazo
- Antecedente de Diabetes Mellitus tipo II, enfermedades reumatológicas o hematológicas.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que hayan sufrido traumatismo corneal con pérdida del botón corneal trasplantado.
- Pacientes con mala adherencia al tratamiento terapéutico postoperatorio de base referido en el expediente clínico.
- Pacientes que no hayan completado seguimiento a 6 meses.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Descripción Conceptual	Descripción Operacional	Escala Medición	Unidad Medición	Fuente De Información
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Se establecerá el tiempo que ha vivido una persona medido en años.	Cuantitativa discreta	Años	Expediente clínico
GENERO	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	De acuerdo a lo reportado en el expediente clínico.	Nominal dicotómica	1.- masculino 2.-femenino	Expediente clínico
EPISODIO DE RECHAZO	Mecanismo inmunológico resultado de la respuesta inmune de tipo TH1-CD4 caracterizada por la producción de citocinas proinflamatorias, interferón gama (IFN- γ) y de Interleucina 2 (IL2)	Registro en el expediente clínico de episodio de rechazo corneal. A partir del 10 día de haber realizado la cirugía con un botón corneal previo transparente.	Nominal dicotómica	1.-Presente 2.-ausente	Expediente clínico
TIEMPO POSTQUIRUR	Tiempo transcurrido	Número de días a	Cuantitativa	Número de días	Expediente clínico

GICO EN QUE SE PRESENTO EL RECHAZO	de la realización de la queratoplastia penetrante y el presente episodio de rechazo	partir de la realización del trasplante corneal reportado en el expediente clínico	discreta		
ENFERMEDAD CORNEAL BASE	Patología que llevo al paciente a requerir QPP	Lo encontrado en la base de datos del servicio de cornea	Cualitativa nominal.	Nombre de la enfermedad	Expediente Clínico
OJO	División anatómica derecho o izquierdo	Lo encontrado en la base de datos del servicio de córnea	Cualitativa nominal.	Derecho o izquierdo	Expediente clínico
BOTON DONADOR	Cornea donadora de cadáver	Medida en milímetros del número de trepano utilizado, especificado en la hoja quirúrgica como trepano donador	Cuantitativa continua	milímetros	Expediente clínico
TIPO DE RECHAZO	De acuerdo a los signos y síntomas que se presenten. ENDOTELIAL: dolor	Registro en el expediente clínico del tipo de episodio	Cualitativa	1.- ENDOTELIAL 2.- ESTROMAL 3.- CRONICO	Expediente clínico

	<p>ocular, inyección limbal, células en humor acuoso, precipitados retroqueráticos, edema del botón corneal y disminución de la visión. EPITELIAL: línea periférica sobreelevada en el injerto cerca de un vaso sanguíneo en la interfase donador-huésped y tiñe con fluoresceína. COMBINADO: presencia de características de 2 diferentes tipos de rechazo</p>	<p>de rechazo corneal que presentó el paciente</p>		<p>.ESTROMAL HIPERAGUADO 4.- EPITELIAL 5.- COMBINADO</p>	
<p>Neovascularización previa</p>	<p>Presencia de neovasos corneales en ojo receptor previo a trasplante</p>	<p>Registro en el expediente clínico de la cantidad de neovasos que presento el</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Numero cuadrantes</p>	<p>Expediente Clínico</p>

		paciente			
Agudeza Visual Prequirurgica	Es un quebrado donde el numerador es la distancia de realización del test y el denominador es la distancia a la cual el carácter más pequeño leído subtiende 5 minutos de arco o distancia a la que el paciente debería verlo si tuviera agudeza visual igual a la unidad, previo a la cirugía	Agudeza Visual lejana registrada en el expediente clínico, antes de la cirugía	Cuantitativa	1.- Pies 2.-Contar dedos 3.- Movimineto de manos 4.- Percepción de luz 5.-No percepción de luz	Expediente Clínico
Agudeza Visual Postquirúrgica	Es un quebrado donde el numerador es la distancia de realización del test y el denominador es la distancia a la cual el carácter más pequeño leído subtiende 5 minutos de	Agudeza Visual lejana registrada en el expediente clínico, 12 meses posteriores a la cirugía	Cuantitativa	1.- Pies 2.-Contar dedos 3.- Movimineto de manos 4.- Percepción de luz 5.-No percepción de luz	Expediente Clínico

	arco o distancia a la que el paciente debería verlo si tuviera agudeza visual igual a la unidad 12 meses posteriores a la cirugía				
--	--	--	--	--	--

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Este estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es un estudio sin riesgo por lo que no requiere carta de consentimiento informado. Por otra parte cumple con los principios éticos de investigación de justicia, beneficencia, no maleficencia y autonomía además de que los datos de donación y la información recabada por los expedientes clínicos se mantendrán bajo confidencialidad.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Tutor, investigador y Personal de archivo clínico

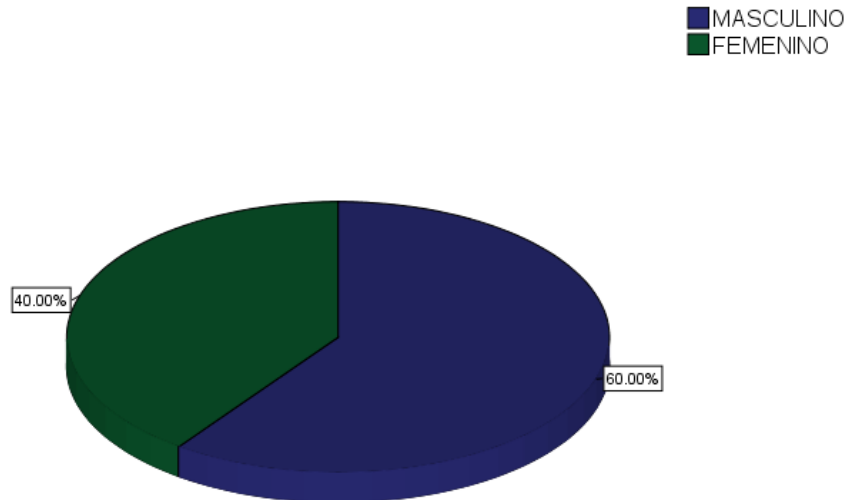
Recursos materiales: Hojas blancas, lápices, folders, colores, computadora, impresora, software.

RESULTADOS

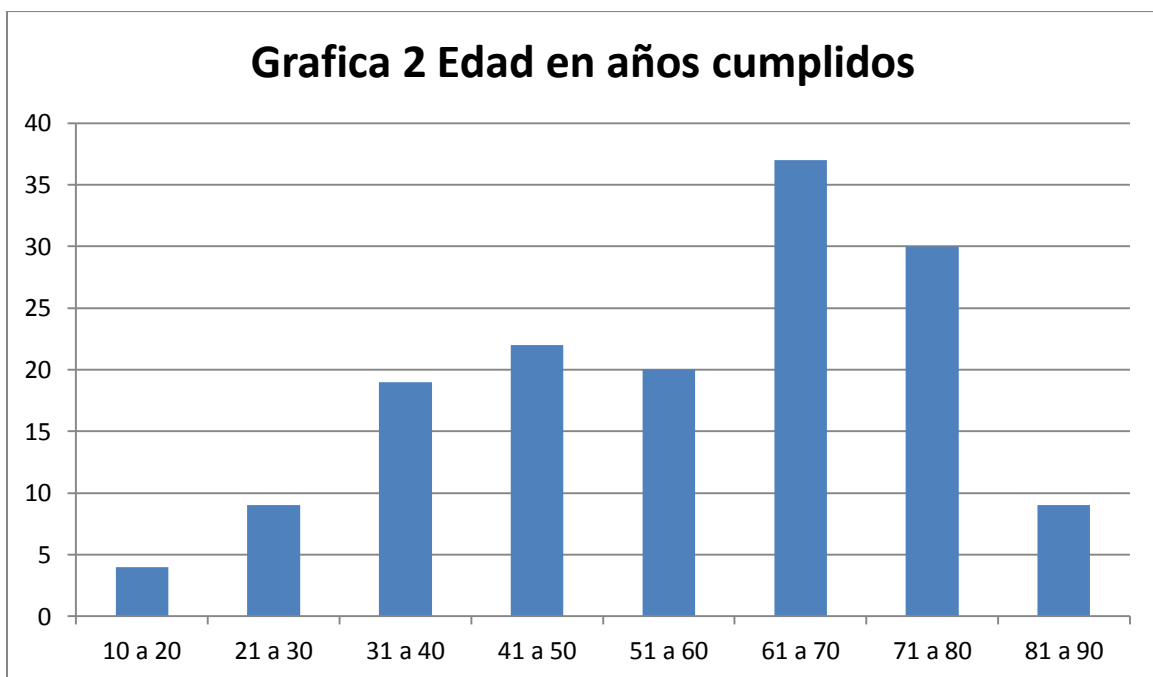
Se realiza un estudio con 150 pacientes operados de queratoplastia penetrante del 1 de Diciembre 2012 al 12 de Noviembre 2013, en el servicio de córnea del Hospital de Oftalmología de CMN SXXI.

Del total del pacientes que se le realizo un Queratoplastia Penetrante el sexo masculino represento 60%(90 pacientes) y el 40%(60 pacientes fue del sexo femenino Ver Grafica 1

Grafico 1 SEXO MASCULINO O FEMENINO

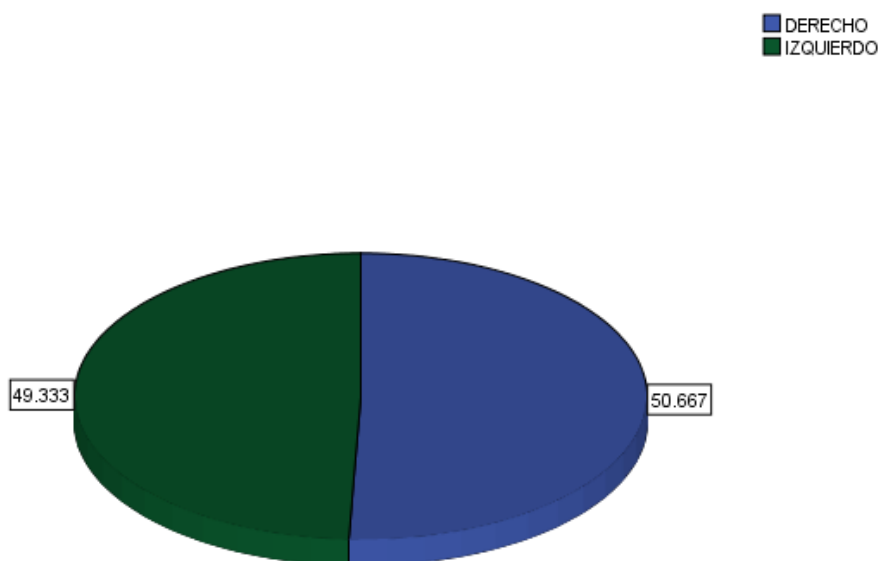


La media de edad de la población fue de 56.81 años con un rango de edad mínima de 17 años y un máximo de 87 años, con una desviación estándar de 17.55 años. De la población estudiada 74 (49.3%) casos eran menores de 60 años y 76 mayor de 60 (50.7%) años Ver Grafica 2.



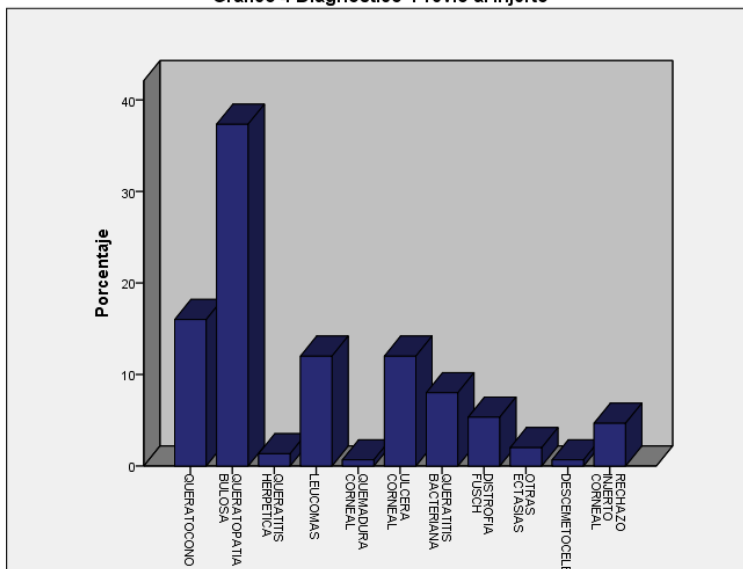
Del total de ojos sometidos a QPP 76 (50.7%) pacientes fue el ojo derecho y 74 (49.3%). pacientes fue el ojo izquierdo

Grafica 3 OJO TRASPLANTADO



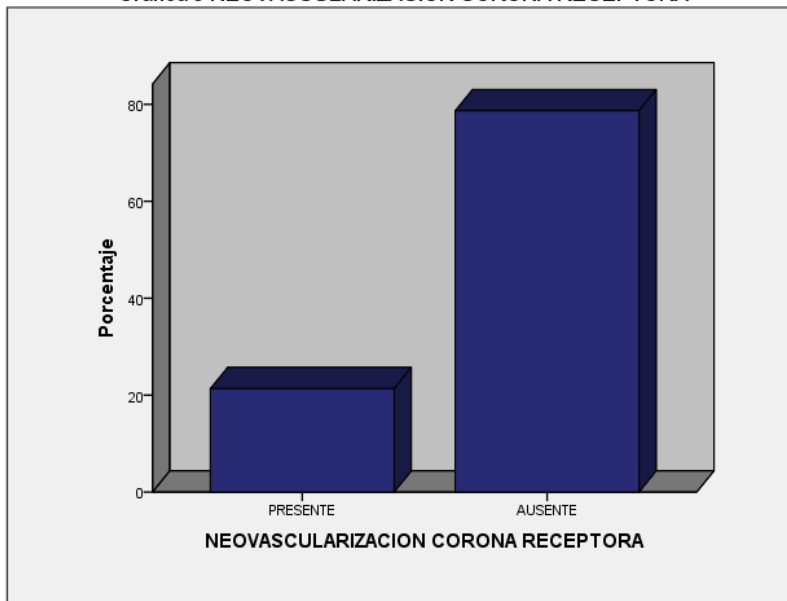
Se realizaron 56 trasplantes (37.3%) por Queratopatía Bulosa, 24 trasplantes (16%) por queratocono, 18 trasplantes(12%) por leucomas 18 trasplantes (12%) por ulcera corneal, 12 trasplantes (8%) por queratitis bacteriana, 8 trasplantes (5.3%) por distrofia Fuchs, 7 trasplantes (4.7%) por rechazo de injerto corneal previo, 3 trasplantes(2%) por otras ectasias, 2 trasplantes(1.3%) por queratitis Herpética, 1 trasplante(.7%) por quemaduras corneales, 1 trasplante(.7%) por descemetocele.

Grafico 4 Diagnostico Previo al Injerto



En referencia a la neovascularización corneal previa al trasplante de la cornea receptora estuvo presente en 32 (21.3% pacientes) y ausente en 118(78%) de pacientes.

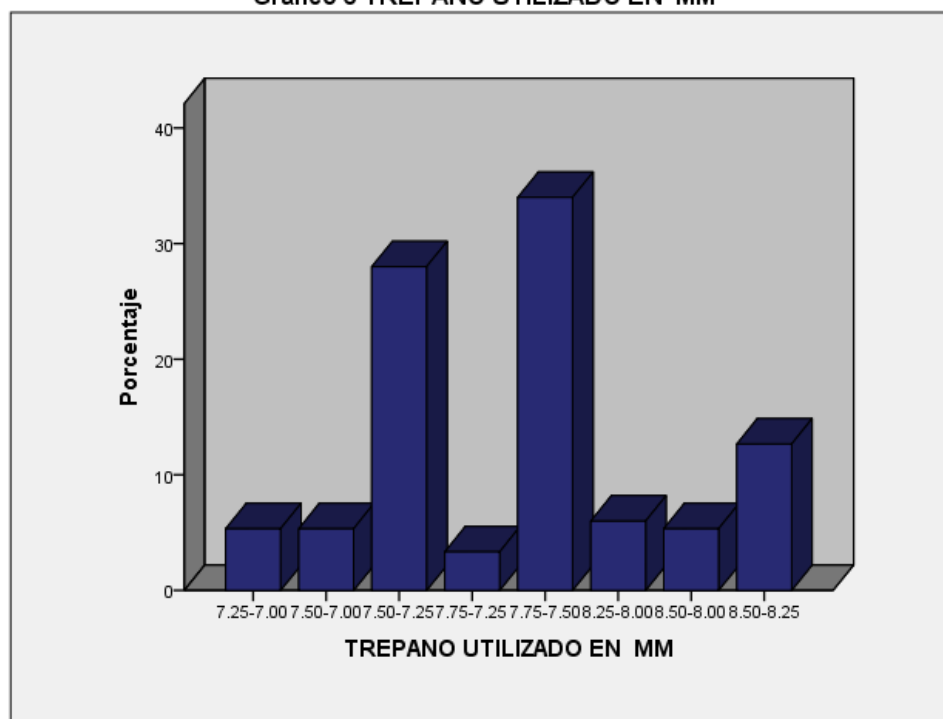
Grafica 5 NEOVASCULARIZACION CORONA RECEPTORA



Respecto al tamaño del injerto donador de los pacientes trasplantados se utilizaron refinas donador-receptor de acuerdo a la siguiente tabla. Ver tabla1 y grafico 6

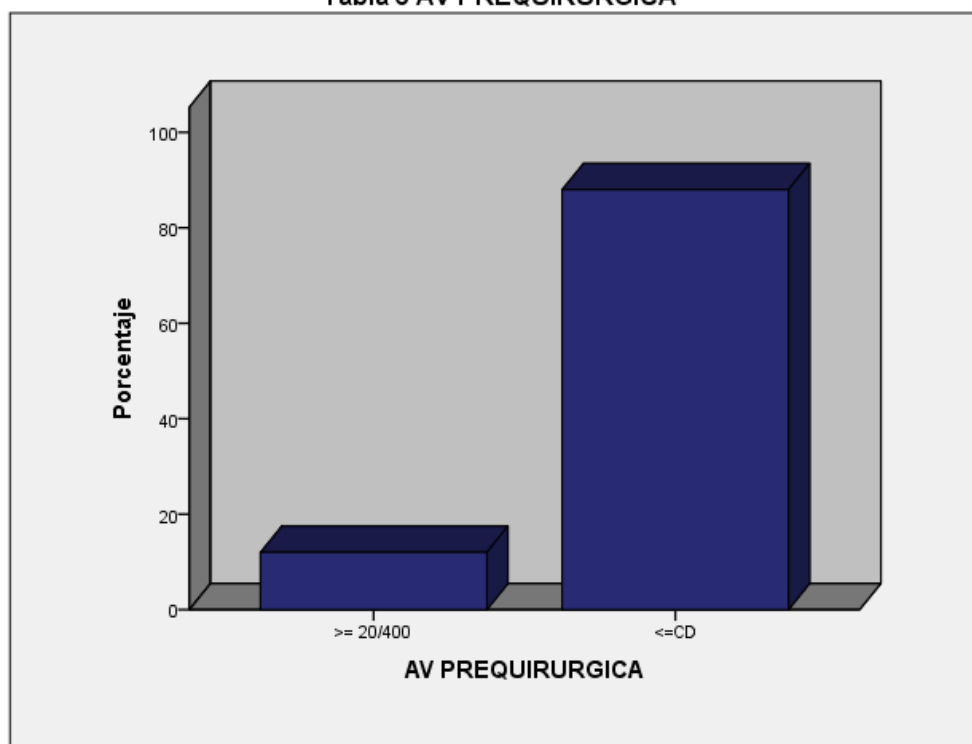
Tabla 1 TREPANO UTILIZADO EN MM		
	Frecuencia	Porcentaje
7.25-7.00	8	5.3
7.50-7.00	8	5.3
7.50-7.25	42	28.0
7.75-7.25	5	3.3
7.75-7.50	51	34.0
8.25-8.00	9	6.0
8.50-8.00	8	5.3
8.50-8.25	19	12.7
Total	150	100%

Grafico 6 TREPANO UTILIZADO EN MM



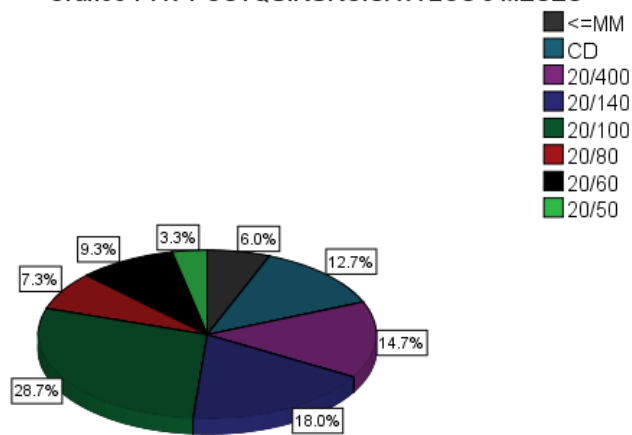
La agudeza visual preoperatoria en el 88% de los pacientes fue menor o igual a cuenta dedos y no mejoraba con estenopeico y 12% mayor o igual a 20/400 asi mismo no mejoraba con estenopeico. Ver tabla y Grafico 6.

Tabla 6 AV PREQUIRURGICA



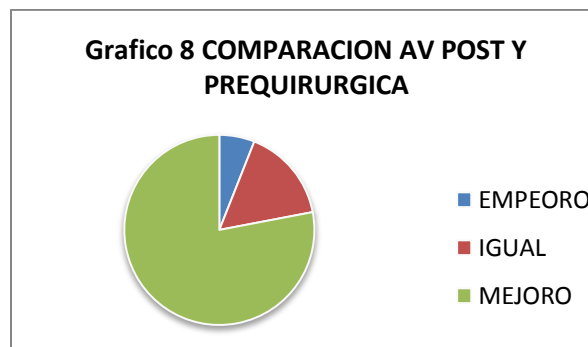
La agudeza visual postquirúrgica a los 12 meses fue menor a movimiento de manos en 6% de los pacientes, de cuenta dedos en el 12.7%, 20/400 en el 14.7%, 20/140 en el 18 %, 20/100 en el 28.7%, 20/80 en el 7.3%, 20/60 el 9.3%, y de 20/50 en el 3.3%

Grafico 7 AV POSTQUIRURGICA A LOS 6 MESES

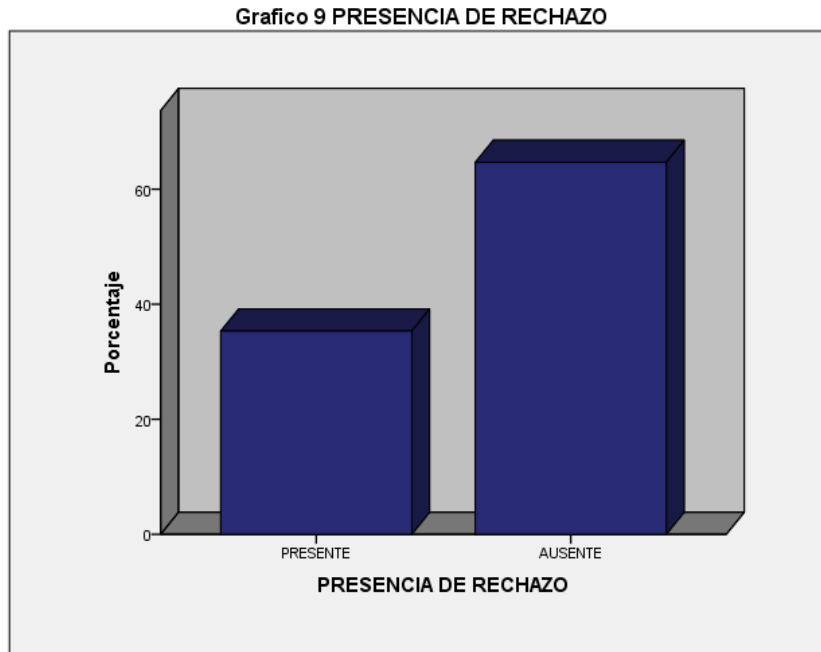


En 9 casos la agudeza visual (6%) empeoro, en 24 casos (16%) quedo igual y en 117 casos (78%) mejoro.

Grafico 8 COMPARACION AV POST Y PREQUIRURGICA

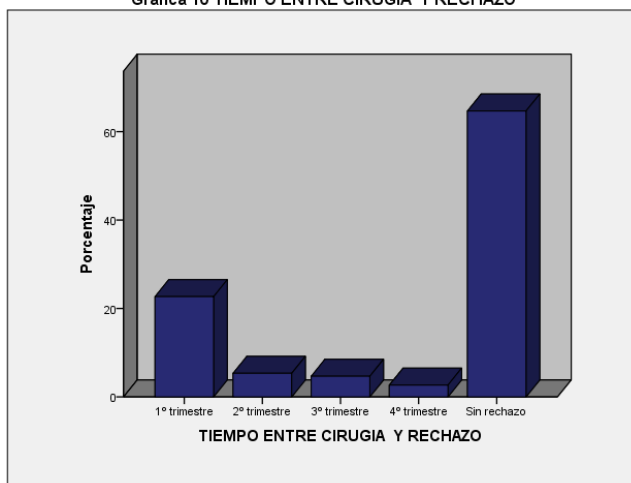


Del total de los pacientes trasplantados 35.3% presentaron rechazo del trasplante corneal. Ver Grafica 9.



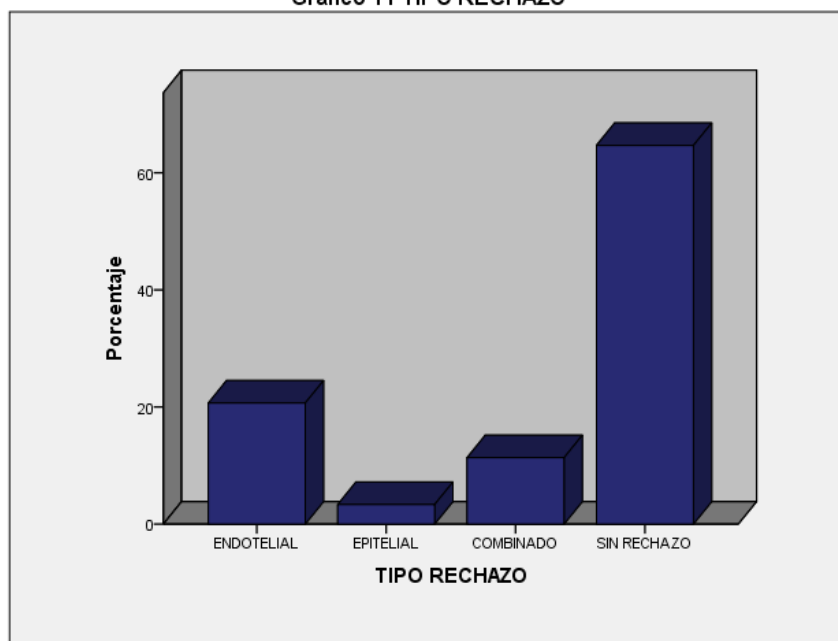
El episodio de rechazo corneal se observó en 34 pacientes durante el primer trimestre, en 8 durante el 2 trimestre, en 7 durante el 3 trimestre, y en 4 durante el 4 trimestre. Ver Gráfico 10.

Grafica 10 TIEMPO ENTRE CIRUGIA Y RECHAZO



De los pacientes que presentaron rechazo del injerto corneal el más frecuente fue el de tipo endotelial con 31 pacientes, posteriormente el combinado con 17 pacientes y finalmente el de tipo epitelial con 5 pacientes. Ver gráfico 11.

Grafico 11 TIPO RECHAZO



En la siguiente tabla se resume las características de los 150 pacientes que forman parte de este estudio.

Tabla 2 Resumen de los 150 pacientes del protocolo			
Variable	Unidad de Medición	Frecuencia	Porcentaje
SEXO	MASCULINO	90	60.0%
	FEMENINO	60	40.0%
EDAD	Menor de 60 años	74	49.3%
	Mayor de 40 años	76	50.7%
OJO INTERVENIDO	DERECHO	76	50.7
	IZQUIERDO	74	49.3
NEOVASCULARIZACION CORONA RECEPTORA	PRESENTE	32	21.3
	AUSENTE	118	78.7
AV PREQUIRURGICA	>= 20/400	18	12.0
	<=CD	132	88.0
AV POSTQUIRURGICA A LOS 12 MESES	<=MM	9	6.0
	CD	19	12.7
	20/400	22	14.7
	20/140	27	18.0
	20/100	43	28.7
	20/80	11	7.3
	20/60	14	9.3
	20/50	5	3.3
COMPARACIÓN AV POST Y PREQUIRURGICA	EMPEORO	9	6
	IGUAL	24	16
	MEJORO	117	78
PRESENCIA DE RECHAZO	PRESENTE	53	35.3
	AUSENTE	97	64.7
TIEMPO ENTRE CIRUGIA Y RECHAZO	1º trimestre	34	22.7
	2º trimestre	8	5.3
	3º trimestre	7	4.7
	4º trimestre	4	2.7
	Sin rechazo	97	64.7
TIPO RECHAZO	ENDOTELIAL	31	20.7
	EPITELIAL	5	3.3
	COMBINADO	17	11.3
	SIN RECHAZO	97	64.7

DISCUSION

Del 1 diciembre de 2012 a noviembre 2013 150 pacientes fueron operados de queratoplastia penetrante en el servicio de córnea del hospital de Oftalmología CMNSXXI.

La distribución por género de toda la población sometida a trasplante de córnea observamos que fue muy similar, con un discreto predominio del sexo masculino en 60% del total de trasplantes realizados.

El promedio de edad de la población se ubicó en las 6 década de la vida con una media de 56.81 esto probablemente debido a la enfermedad corneal que amerito más frecuentemente trasplante de córnea como lo fue la queratopatía bulosa.

En cuanto al ojo intervenido en toda la población en general fue muy similar con un muy discreto predominio del ojo derecho con 50.7% de los casos. Cursando el ojo derecho con mayor porcentaje de rechazo con un 56.6% del total de rechazos, esto asociado al mayor número de trasplantes realizados en el ojo derecho.

A diferencia de lo reportado en la literatura en la cual menciona la causa más frecuente de trasplante corneal es el queratocono en nuestra población estudiada la principal indicación de queratoplastia penetrante fue por queratopatía bulosa con un 37.3% esto debido a al promedio de edad de los pacientes que fueron sometidos a queratoplastia penetrante esto debido al numero de cirugías de catarata tipo extracelular además de ser nosotros un centro de refernecia, seguido por el queratocono con un 16%, en tercer lugar leucomas y ulceras corneales con un 12% dentro de los principales diagnósticos.

La etiología que conduce al trasplante corneal es un factor importante en la supervivencia del injerto ya que existen estímulos que inducen a la migración de Células de Langerhans desde la periferia hacia la zona central como quemaduras, infecciones virales, bacterianas. Sin embargo, en procesos no inflamatorios con ausencia de neovasos (*queratocono, distrofias*), la incidencia de rechazo es claramente menor referencia. En nuestro estudio la patología con mayor porcentaje de rechazos fue la queratopatía bulosa con 32.1%, seguido por el queratocono con un 22.6% del total de rechazos, cabe mencionar que los dos casos de Queratitis Herpética presentaron episodio de rechazo corneal representado solo un 3.8% del total de los casos, esto debido a la baja incidencia de queratitis herpética, sin representar una diferencia estadística significativa.

La agudeza visual de los pacientes preoperatoria en más de tres cuartas partes de los pacientes (132 casos) fue menor o igual a cuenta dedos, y solo 18 pacientes tenían agudeza visual igual o mayor a 20/400.

La mayoría de los pacientes 81.3% lograron mejoría de la agudeza visual respecto a la prequirúrgica, solo 28 pacientes tenían cuenta dedos o peor de estos la mitad 14 casos presentaron episodio de rechazo corneal.

Esto probablemente debido a la identificación precoz del episodio de rechazo y su oportuno tratamiento.

En nuestro estudio observamos una frecuencia mayor de rechazo con un 35.3% con respecto a lo reportado en la literatura esto debido probablemente esto se debe a que la mayoría de los pacientes con rechazo tenían un injerto donador

mayor de 7.5mm aunque no contamos con valor de $p > 0.05$ para poder aseverarlo. Además la realización de cirugía de catarata, iris, vítreo o retina en el mismo acto quirúrgico que la queratoplastia, aumenta el componente inflamatorio o la adherencia del tejido al injerto, debido a que la mayor parte de la población del estudio era de la 6ª década de la vida, frecuentemente se asoció el trasplante con algún otro procedimiento. El Hospital de Oftalmología SXXI es un hospital escuela y otro factor importante a tener en cuenta para la mayor incidencia de rechazo es la agresividad quirúrgica, las queratoplastias en manos de cirujanos inexpertos (< de 50 queratoplastias al año), presentan mayor índice de rechazo por la mayor inflamación que generan, por ello, es fundamental llevar a cabo una cirugía con una cuidadosa trepanación y puntos enterrados para prevenir la migración de células inmunes y disminuir la incidencia de rechazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de rechazo corneal con respecto al sexo masculino o femenino ($\chi^2(2) = 0.011$ $p > 0.05$) el 34.4% del sexo femenino tuvo rechazo y 36.7% del sexo masculino tuvo rechazo lo cual esta reportado en la literatura.

El rechazo corneal que observamos con mayor frecuencia fue el endotelial ya que se presentó en 31 de los 53 pacientes que presentaron rechazo. Esto podría deberse a que por presentación clínica es más fácil su detección.

En cuanto a la edad del rechazo no se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad del receptor para rechazo con ($\chi^2(2) = 3.834$ $p > 0.05$) el 30.2% de los rechazos presentados contaban con una edad <40 años,

el 25.5% de 40 a 60 años y el 45.3% > 60 años. Con un ligero predominio de mayor rechazo en pacientes mayores de 60 años esto debido probablemente la mayor cantidad de pacientes mayores de 60 años.

Respecto al momento postquirúrgico donde se observó el episodio de rechazo corneal, el mayor número de casos se dio durante el primer trimestre con 34 casos (22.7%) del total representando un 64.2% dentro de los casos de rechazo con una $\chi^2(2)=150.00$ $p<.05$) resultando estadísticamente significativo, esto coincide con lo reportado en la literatura donde ya se describe que es más frecuente el episodio de rechazo corneal dentro de los primeros 6 meses postquirúrgicos.

De los 34 casos con episodio de rechazo corneal 8 casos cursaron con peor agudeza visual y el resto mejoro su agudeza visual o la mantuvo igual.

Como se ha descrito en la literatura los injertos más grandes tienen mayor probabilidad de presentar rechazo 41 de los 53 casos con rechazo se dieron en un tejido donador mayor de 8.00mm con un $p (<0.000)$.

La presencia de vasos en la córnea receptora es un factor de mal pronóstico Una mínima vascularización puede ser suficiente para completar el arco aferente de sensibilización y reducir el privilegio inmune de la córnea, pero se acepta que las córneas con más de un cuadrante de vascularización tienen un mayor riesgo de presentar rechazo. En este estudio se encontró que el 81.3% de los pacientes con neovascularización previo tuvieron un episodio de. $(\chi^2(2)=35.024$ $p<0.000)$

CONCLUSIONES

La principal indicación de queratoplastia penetrante en este centro hospitalario en este estudio fue la queratopatía bulosa seguido por queratocono.

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

La cirugía de catarata es uno de los principales procedimientos quirúrgicos que se realizan en todo el mundo siendo la queratopatía bulosa una de sus principales complicaciones postquirúrgicas. En nuestra población la queratopatía bulosa fue junto al queratocono el diagnóstico pre quirúrgico que más frecuentemente requirió trasplante de corneal. Por esta razón es necesario optimizar la técnica quirúrgica de catarata para disminuir los casos de queratopatía bulosa así como realizar un seguimiento estrecho postquirúrgico de los pacientes operados de catarata para brindar una atención oportuna.

Identificar y tratar oportunamente aquellas patologías de la córnea que condicionan incapacidad visual en pacientes económicamente activos es de vital importancia para alcanzar su pronto recuperación y reinstalarlos en el ámbito productivo.

La proporción de mejoría de la agudeza visual fue importante, aunque se pudieron lograr mejores resultados, protocolizando la elección de pacientes para el procedimiento quirúrgico.

En nuestro estudio encontramos resultados similares a los reportados en la literatura, siendo los factores de riesgo más importantes para presentar rechazo con el uso de trépanos mayores de 7.50mm, paciente con antecedente con neovascularización corneal previa, queratopatía y la queratitis herpética.



Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIVISIÓN DE OFTALMOLOGÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ GÉNERO (F) (M)

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL: _____

EDAD EN AÑOS: _____ SEXO: MASCULINO () FEMENINO ()

FECHA TRASPLANTE: _____ OJO TRASPLANTADO OD () OI ()

CAUSA TRASPLANTE: _____

PRESENCIA EPISODIO DE RECHAZO CORNEAL AL AÑO: PRESENTE ()
AUSENTE ()

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE (EN CASO DE RECHAZO): _____
EDAD DONADOR EN AÑOS _____ TAMAÑO BOTÓN DONADOR _____ mm

TIPO DE RECHAZO: ENDOTELIAL () ESTROMAL CRÓNICO ()
ESTROMAL () HIPERAGUDO () EPITELIAL ()
COMBINADO ()

VASCULARIZACIÓN CORNEAL PREVIA AL TRASPLANTE: AUSENTE ()
1 CUADRANTE () 2 CUADRANTES ()
3 CUADRANTES () 4 CUADRANTES ()

ANTECEDENTE TRASPLANTE PREVIO: SI () NO ()

ANTECEDENTE PATOLÓGICO OFTALMOLÓGICO DE IMPORTANCIA PREVIO:

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Hirst LW, Lee Ga. Corneoscleral transplantation for end stage corneal disease.
Br J ophtalmol 1998;82 1276-1279.
- 2.- Verdier DD. Penetrating keratoplasty. In: Cornea surgery of the cornea and conjunctiva. Vol.III Eds Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Chapter 130.Pp 1581-1592.Mosby, St. Louis,1997.
- 3.- Zirm. E Eine Erfolgreiche Totales Keratoplastik Graefes Arch Ophtalmol.
1906,64 500-593
- 4.- Lindquist TD, Mcneill JI, Wilhelm KR. Indication for keratoplastic Cornea, 1992
13:105-107
- 5.- Garralda A.anales. transplante de cornea. Vol 29, suplemento 2, 2005, pag 21-29
- 6.-Vicent M. Borderie : Graft Rejection and Graft Failure After Anterior Lamellar Versus Penetrating Keratoplasty .Am J ophthalmology 2012;152:33-39
- 7.- Unit Network for Organ Sharing Facts and Statistic compiled for the National Organ Procurement and Transplatation Network.
- 8.- Bruner E. Wiliams. Manual of corneal surgery. Pag 9-12,29-51.
- 9.-Krachmer, H Jay. Surgery of the cornea and conjunctive. Volumen 3.pag 1659-62,1697,1731
- 10.- Edward M,clover JM. Indication for penetrating keratoplasti 1996-2000.
- 11.- Frank J.H. : Economic Evaluation of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Versus Penetrating Keratoplasty in the Netherlands.Am J ophthalmology

2012;151:449-459

- 12.- Legais, JM indicación de queratoplastia penetrante. Un estudio retrospectivo de 3102 casos en 11 años. FR Oftalmología 1993 10(20) 515-522.
- 13.- Trigui, A, Corneal Graft Rejection,. Donor and receive Implication Ophtalmology 2005, 28:631-634
- 14.- Monkey, Miguel D. Rechazo y trasplante corneal. Revista cubana oftalmología. Volumen 16, N1 ciudad Habana. Junio 2007, pag 23-28.
- 15.- Khodadoust AA, silverteint AM. Transplantation and rejection of individual layer of the cornea 1997 pag 180-195.
- 16.- Pena r Juan. Trasplante de cornea . Perfil epidemiológico y resultado de 9 años de experiencia e investigación. Pag 32-36.2005
- 17.- Jay C. Erie et al: Keratocyte Density in keratoconus. A Confocal Microscopy Study Am J ophthalmology 2002;134:689-695
- 18.- Shari R. Atilano et al : Accumulation of Mitochondrial DNA Damage in Keratoconus Corneas IOVS, April 2005, Vol. 46, No. 4
- 19.- Rajeev Buddi et al : Evidence of Oxidative Stress in Human Corneal Diseases The Journal of Histochemistry & Cytochemistry Volume 50(3): 341–351, 2002
- 20.- Lema I; Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. Ophthalmology. 2005; 112(4):654-9
- 21.- Rabinowitz YS : Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998; 42(4):297-309
- 22.- Krachmer JH et al : Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol. Jan-Feb 1984;28(4):293-322
- 23.- Macsai MS, et al : Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. Arch Ophthalmol. Apr 1990;108(4):534-8

- 24.- Zadnik K :Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus.
Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group.
Cornea. Mar 1996;15(2):139-46
- 25.- Visser E, :Modern scleral lenses part I: clinical features. Eye Contact Lens.
Jan 2007;33(1):13-20
- 26.-Osly Mijail : Height topographers in the diagnosis of keratoconus Revista
Cubana de Oftalmología, Vol 24, No 2 (2011)
- 27.- Aldo Caporossi : Long term results of Riboflavin/Ultraviolet-A Corneal
collagen Cross-linking for keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study Am
J ophthalmology 2010;149:585-593
- 28.- Mirko R. Jankov: Corneal Collagen Cross-Linking. Middle East Afr J
Ophthalmol. 2010 Jan-Mar; 17(1): 21–27.
- 29.- Raiskup F: Cross-linking with Hypo-osmolar Riboflavin Solution in Thin
Keratoconic Corneas. Am J Ophthalmol. Jul 2011;152(1):28-32.
- 30.- Elvin H. Yildiz : Quality of Life in Keratoconus Patients After Penetrating
Keratoplasty .Am J ophthalmology 2010;149:416-422
- 30.- Mae O. Gordon: Baseline Factor Predictive of incident Penetrating
Keratoplasmy in Keratoconus. Am J ophthalmology 2006;142:923-930
- 32.- Sherman W. Reeves:Risk Factor for Progresion to Penetrating Keratoplasty in
Patients with Keratoconus. Am J ophthalmology
- 33.- Jost B. Jonas, :Immunologic Graft reactions After Allogenic Penetrating
Keratoplasty Am J ophthalmology 2008;152:33-39
- 34.- Stephanie L.Watson : Patterns of rejection after Deep Lamellar keratoplasty
.Ophthalmology 2010;113:556-560

- 35.- Anita Panda ,Corneal graft rejection Major review Survey of ophthalmology
2007;52:4:375-396
- 36.- Jun Shimazaki :Prospective Randomized study of the efficacy of systemic
ciclosporine in Hiah risk corneal transplation Am J ophthalmology
2012;152:33-39
- 37.- Sylvia Hargave :Preliminary Findings in Corenal Allograft Rejection in Patients
With Keratoconus. Am J ophthalmology 2006;135:452-460
- 38.- Douglas J. Coster : The Impact of Corneal Allograft Rejection on the Long-
Yerm Outcome of Corneal Transplantation .Am J ophthalmology
2011;140:1112-1122
- 39.- Harminder S Dua: Corneal allograft rejection: Risk factors, diagnosis,
prevention, and treatment. CURRENT OPHTHALMOLOGY 2002;47;1:3-9
- 40.- Payman Hatf : Corneal Graft Rejection ; Expert Review of Ophthalmology
2012;3: 293-297