

Trasplante corneal en hospital de segundo nivel. Un análisis de supervivencia

Sergio E. Hernández-Da Mota*, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta y Raymundo Mauricio Páez Martínez

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Mich.

Resumen

Objetivo: Describir la supervivencia de trasplantes corneales en el Hospital General Dr. Miguel Silva. **Material y métodos:** Estudio de cohorte histórica. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes sometidos a trasplante corneal en el Hospital General Dr. Miguel Silva, valorándose porcentajes de falla de injerto. También, se analizó por diagnóstico previo al trasplante con curvas de Kaplan-Meier la probabilidad de no rechazo. **Resultados:** El 71.9% (intervalo de confianza [IC] 95%: 64.8-78.9) de los pacientes no presentó rechazo durante el seguimiento; 12.5% (IC 95%: 7-18) de todos los pacientes estudiados requirieron de retrasplante corneal, es decir, fueron fracasos del injerto, mientras que el 87.5% (IC 95%: 82-93), no. Los casos de leucoma postraumático tuvieron una probabilidad de no rechazo del 100%. Los pacientes con diagnóstico de queratocono, de 65% después de los 40 meses de seguimiento, los de queratopatía bulosa seudofáquica a los 100 meses de seguimiento, arriba del 80%, y en el caso de los de leucoma postherpético, a 20 meses de seguimiento del 60%. **Conclusiones:** La supervivencia mayor de los pacientes sometidos a trasplante corneal fue la correspondiente a los de leucoma postraumático, mientras que la menor correspondió a los de leucoma postherpético y otros.

PALABRAS CLAVE: Supervivencia. Trasplante corneal. Rechazo de injerto corneal.

Abstract

Objective: To determine the long-term corneal graft survival in patients of General Hospital Dr. Miguel Silva. **Materials and methods:** This was a retrospective cohort study. Records from patients who underwent corneal transplant surgery at General Hospital Dr. Miguel Silva were analyzed. The percentages of graft failure were obtained. Kaplan-Meier survival analysis was performed to evaluate the long-term cumulative probability of graft non-rejection in all patients according to diagnosis. **Results:** Overall, 71.9% (CI 95%: 64.8-78.9) of the patients did not have any graft rejections, and 12.5% (CI 95%: 7-18) required a regrant and were considered graft failures. Patients with posttraumatic leucoma had a cumulative probability of non-rejection of 100%. Subjects with keratoconus had a 65% likelihood of non-rejection after 40 months of follow-up. The likelihood of non-rejection was greater than 80% at 100 months of follow-up in pseudophakic bullous keratopathy patients and 60% at 20 months of follow-up in inactive herpetic leucoma patients. **Conclusions:** Posttraumatic leucoma patients had the greatest cumulative survival probability compared with postherpetic leucoma patients and other patient groups.

KEY WORDS: Survival. Corneal transplant. Corneal graft rejection.

Correspondencia:

*Sergio E. Hernández-Da Mota
Servicio de Oftalmología
Hospital General Dr. Miguel Silva
Isidro Huarte, esquina Samuel Ramos, s/n
Col. Centro, C.P. 58000, Morelia, Mich.
E-mail: tolodamota@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 20-03-2013

Fecha de aceptación: 21-03-2013

Introducción

La queratoplastia penetrante se ha erigido como uno de los procedimientos de trasplante de órganos más exitosos que ha logrado proporcionar a miles de pacientes la posibilidad de recuperación visual por causas corneales de ceguera¹. Este éxito se ha debido principalmente al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas², un mejor manejo del tejido donador³, así como la identificación en forma temprana de las manifestaciones clínicas y un mejor manejo médico de los casos de rechazo. Esto ha dado como resultado tasas de éxito de hasta 95%, según lo reportado en algunas series de pacientes de riesgo bajo⁴⁻⁶.

En nuestro país se han incrementado dichos procedimientos en muchos hospitales del sector público y privado, incluyendo los hospitales del interior del país⁷. Sin embargo, no hay estudios que valoren las supervivencias de los trasplantes en forma global y/o por diagnóstico para tener información que sea comparada con lo reportado en la literatura mundial y poder, de esta manera, en caso de ser menores las supervivencias, valorar en estudios futuros la identificación de factores de riesgo que pudieran contribuir a estas.

El propósito de este estudio fue el de determinar la supervivencia y porcentaje de éxito de trasplantes corneales en un hospital de segundo nivel de provincia.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte histórica de todos los pacientes sometidos a cirugía de queratoplastia penetrante (trasplante corneal) en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Mich., México, en el periodo comprendido entre los años 1992-2012.

Se realizó una búsqueda para tal efecto en los archivos clínicos del hospital buscando datos de los pacientes trasplantados de las siguientes variables: edad, sexo, origen del paciente, diagnóstico previo al trasplante, tiempo transcurrido desde el trasplante hasta presentar el rechazo, retrasplante.

Se definió como rechazo del injerto la aparición de líneas endoteliales de rechazo (línea de Khodadoust) en el injerto solamente o un número importante de depósitos retroqueráticos nuevos acompañados de inyección ciliar, reacción en cámara anterior y engrosamiento estromal del injerto.

La falla del injerto se definió como una pérdida irreversible de la transparencia central del injerto, es

decir, a pesar de tratamiento farmacológico convencional de rescate (p. ej. dosis de 500 mg de metilprednisolona intravenosa, terapia esteroide tópica de impregnación y/o inmunosupresión con azatioprina).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes sometidos a queratoplastia penetrante o trasplante corneal, que hubieran completado al menos 1 año de seguimiento a partir del mismo.

Se excluyó a los pacientes en los que no se encontraron todos los datos de las variables y aquellos en los que no se encontró su expediente clínico.

El protocolo fue sometido para su consideración y aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Mich., México.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico usando el programa SPSS versión 20 para Mac. Se realizó estadística de tipo descriptivo para las características demográficas. Se obtuvieron porcentajes con IC 95% para las variables: presencia de rechazo, retrasplante y tiempo de retrasplante. Se agrupó a los pacientes por diagnóstico previo al trasplante, a saber: queratocono, queratopatía bulosa pseudofáquica, leucoma postraumático, leucoma postherpético, distrofia de Fuchs, y otros (donde se incluyeron pacientes con diagnósticos de mal pronóstico como quemadura por álcali, síndrome de Stevens Johnson, etc.).

Se realizaron análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier en cada uno de ellos y en conjunto para valorar el tiempo transcurrido entre el trasplante y el rechazo en cada grupo de pacientes. Las comparaciones entre las diferentes curvas de supervivencia se realizaron empleando la prueba Wilcoxon generalizado.

Se consideró como significativo un valor de $\alpha < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron en el análisis 128 pacientes de 230 registrados como pacientes sometidos a queratoplastia penetrante durante el periodo estudiado. En cuanto a estadística descriptiva, se obtuvo un promedio de edad de los pacientes estudiados de 42.33 años (desviación estándar [DE] 22.01), 75 (58%) pacientes del sexo masculino, 53 del sexo femenino (41%).

En cuanto al origen, la mitad de los pacientes eran originarios del municipio de Morelia, Mich., México, mientras que la otra mitad no lo era.

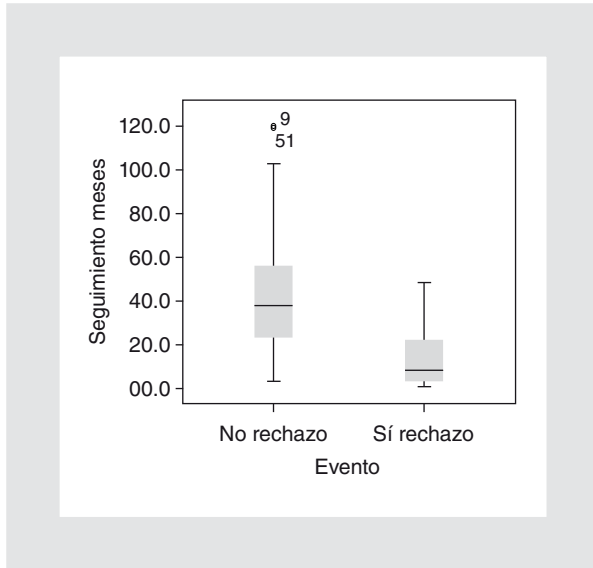


Figura 1. Gráfica de caja que muestra la distribución de pacientes con y sin rechazo en forma global durante el seguimiento postoperatorio.

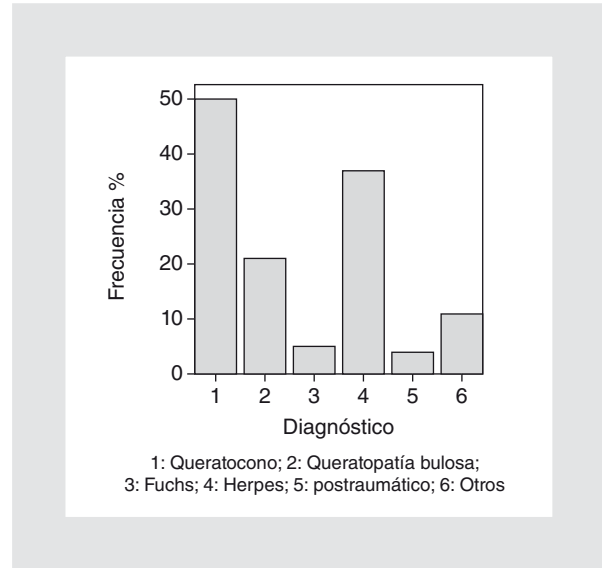


Figura 2. Histograma de las distribuciones de los diferentes diagnósticos preoperatorios.

El 28.1% (IC 95%: 21.1-35.2) de los casos presentó rechazo, mientras que el 71.9% (IC 95%: 64.8-78.9) no lo tuvo.

En el análisis de la presencia o ausencia de rechazo, en la figura 1 podemos observar la distribución de los pacientes que no presentaron rechazo con sus correspondientes distribuciones de seguimiento, así como los que sí lo hicieron.

En la figura 2, por otro lado, se aprecian las distribuciones de los pacientes o casos estudiados por diagnóstico.

En cuanto a cirugía combinada, es decir, trasplante corneal y cirugía de catarata, esta se realizó en 24 casos, es decir, en el 18.8%.

Corresponde a un 12.5% (IC 95%: 7-18) a aquellos casos que se consideraron como fracaso del injerto o trasplante y que requirieron de retrasplante en contraposición a un 87.5% (IC 95%: 82-93) de los casos que no lo requirieron y que se pueden considerar como éxitos (es decir, considerando tanto aquellos casos que no tuvieron rechazo como aquellos que sí lo tuvieron pero que se pudieron recuperar con terapia farmacológica de rescate). El tiempo al retrasplante en los casos de fracaso fue en promedio de 36.1 meses (IC 95%: 25-47.3).

En la figura 3, donde se muestran todas las curvas de supervivencia de cada uno de los pacientes estudiados y divididos por diagnóstico, destaca que se lograron mayores tasas de supervivencia de trasplantes o de periodos de tiempo libres de rechazo en los pacientes sometidos a trasplante corneal con el diagnóstico inicial de leucoma postraumático.

La supervivencia más baja (< 40% a los 100 meses de seguimiento), por el contrario, correspondió a los pacientes sometidos a trasplante corneal con diagnóstico inicial de «otros», donde se incluyeron pacientes

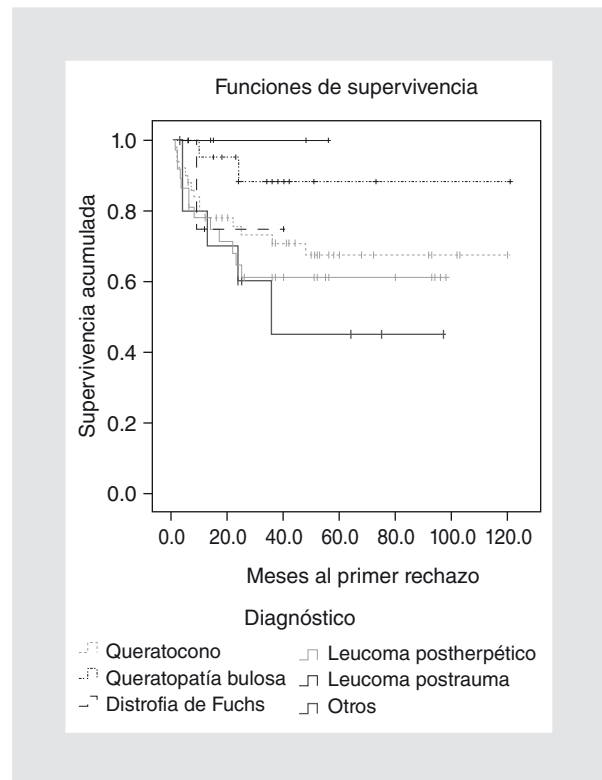


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de no rechazo durante el seguimiento en diferentes diagnósticos.

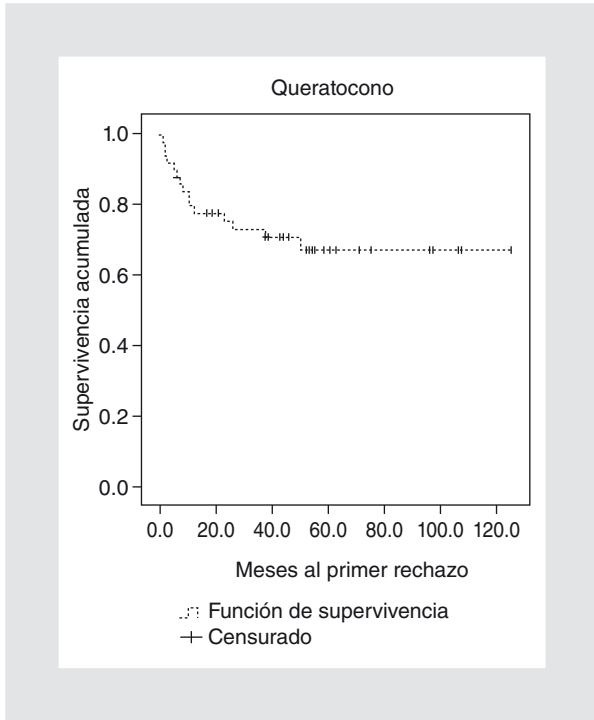


Figura 4. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de queratocono.

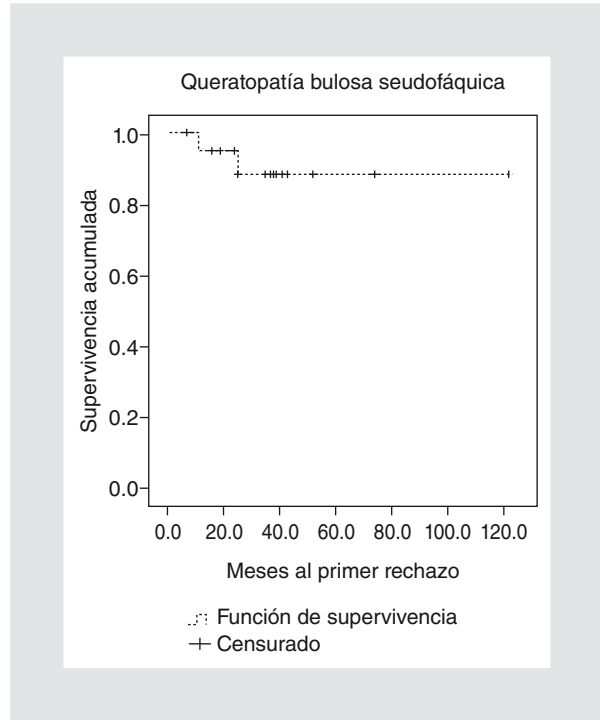


Figura 5. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de queratopatía bulosa seudofáquica.

con diagnósticos de mal pronóstico como quemaduras por álcali.

En forma intermedia están todos los demás pacientes, incluyendo a los pacientes con el diagnóstico inicial de queratocono, así como los de leucoma postherpético, distrofia de Fuchs, queratopatía bulosa seudofáquica.

Algunos ejemplos por separado se muestran a continuación.

En la figura 4, que describe con curva de supervivencia de Kaplan-Meier el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el primer rechazo en los pacientes sometidos a queratoplastia penetrante con diagnóstico previo de queratocono, vemos que solo poco más del 65% de los pacientes después de los 40 meses de seguimiento no habían tenido rechazo alguno.

Los casos de queratopatía bulosa seudofáquica (Fig. 5) presentaron una baja tasa de rechazo. Inclusive a los 100 meses de seguimiento, es decir, a los 8 años aproximadamente, la mayoría de los pacientes sometidos a queratoplastia penetrante con este diagnóstico no habían presentado rechazo alguno (> 80%).

En el caso del leucoma postherpético (Fig. 6), a poco más de 20 meses de seguimiento, solo el 60% de los casos continuaron durante el resto del seguimiento sin presentar un rechazo.

Las comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes por diagnóstico resultaron estadísticamente no significativas (Wilcoxon generalizado; $p = 0.213$).

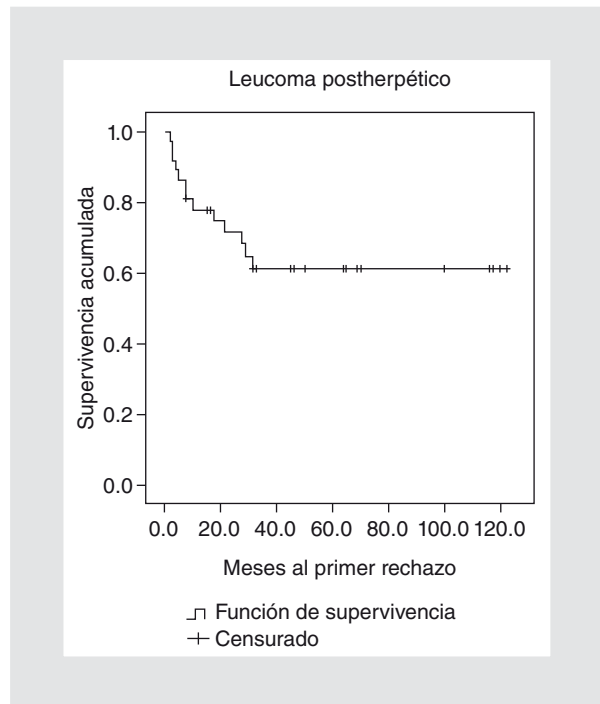


Figura 6. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de leucoma postherpético.

Discusión

La cirugía de trasplante de córnea o queratoplastia penetrante es uno de los procedimientos de cirugía oftálmica más realizados desde hace muchos años en muchos países, incluido el nuestro, con una alta tasa de éxito; lo anterior principalmente debido, entre otras cosas, a una característica muy particular del tejido corneal: su avascularidad^{4,6}.

El no estar en contacto tan estrecho con el sistema inmune del huésped hace que muchos de estos trasplantes, en parte por esta característica, perduren a través de muchos años, incluso sin terapia inmunosupresora⁸.

Sin embargo, hay patologías y situaciones particulares de cada hospital que todavía hacen que exista una cantidad de fracasos en los injertos.

El conocer las supervivencias específicas de los injertos corneales en un medio hospitalario en particular ayuda a realizar un diagnóstico en cuanto a resultados se refiere, para posteriormente poder llegar a identificar posibles factores de riesgo como lo han hecho otros autores⁹ en el caso de que estas supervivencias sean menores a lo reportado en la literatura mundial¹⁰⁻¹⁸.

En forma global, nuestros resultados en cuanto a rechazo no difieren en mucho a lo reportado por algunos autores. Según una casuística de 587 pacientes sometidos a trasplante de córnea del *Duke University Eye Center* en la década de 1980⁶, la frecuencia de rechazo global reportada fue de 29%, en contraste con un 28.1% de nuestra serie.

De ese 29% de pacientes con rechazo, el 10% presentó falla del injerto en comparación a 12.5% de nuestra serie (ligeramente más alto nuestro porcentaje de falla).

En esta misma serie los pacientes con diagnóstico previo que se consideró de bajo riesgo como lo es el queratocono presentaron un porcentaje de rechazo del 18% en contraposición a lo encontrado por nosotros, que se acerca casi al doble (35%). Otras series que estudian también la supervivencia de trasplantes en este mismo grupo de pacientes se muestran superiores al encontrado por nosotros^{11,12-18}. Por ejemplo, en el estudio de Basu, et al.¹¹, la proporción de rechazos a los 5 años en pacientes con queratocono fue de 17.4%.

En el estudio realizado por Claesson en Suecia¹⁴ la supervivencia mayor corresponde de igual manera al queratocono (88%), y sitúan a los pacientes con diagnóstico previo de queratopatía bulosa como los de un

peor pronóstico, con una supervivencia de 48%. Comparado con nuestro estudio, en este último dato se aprecia una diferencia notable, ya que en nuestra serie los pacientes que pertenecían a este grupo mostraron una supervivencia inclusive a largo plazo superior al 80%, siendo uno de los grupos de mejor pronóstico.

Posibles explicaciones a lo anterior, sobre todo en el caso de los pacientes que formaron parte del grupo de queratocono, pudieran ser la presencia de un sesgo de selección donde los pacientes con rechazo, retrasplante o alguna otra complicación son los que tienen seguimiento más completo y de los que se encontró expediente clínico.

Por el contrario, se pudo dar la situación de que pacientes asintomáticos o que no tuvieron ninguna complicación durante su seguimiento abandonaran este. En muchos de estos casos los expedientes fueron depurados del archivo clínico, y por ende no fueron encontrados y tomados en cuenta para el análisis.

También existe la posibilidad de que algunos pacientes no acudieran regularmente a sus controles postoperatorios o no tuvieran un apego adecuado al tratamiento inmunosupresor, por su situación socioeconómica desfavorable y/o por la lejanía de su lugar de residencia.

Lo anterior se llega a constituir en probables factores de riesgo para un aumento en la tasa de rechazo. Esta última cuestión valdría la pena tenerla en cuenta para un estudio futuro donde se tuviera como objetivo el identificar dichos factores de riesgo en esta misma población de pacientes para rechazo de injerto.

Los pacientes considerados con diagnósticos de alto riesgo como son los pacientes con leucoma por herpes tuvieron una supervivencia del 60% a los 7 años. En el estudio de Halberstadt, et al.¹⁶, la probabilidad acumulada de supervivencia de pacientes sometidos a queratoplastia penetrante por leucoma postherpético fue de 40.85%. La diferencia entre nuestro estudio y el de Halberstadt probablemente puede deberse a un sobrediagnóstico de leucoma postherpético en nuestra serie, situación no infrecuente con este tipo de diagnóstico donde el leucoma postherpético puede llegar a confundirse con leucomas de otra etiología que pudieran llegar a tener mejor pronóstico después de una queratoplastia.

En el caso del grupo de pacientes con diagnóstico de distrofia de Fuchs, donde la probabilidad de no rechazo fue superior al 70% a los 3 años al no haber más seguimiento de estos pacientes, que también constituyeron uno de los grupos estudiados con menor

número de casos, este porcentaje también fue menor, como en el caso del queratocono, a lo reportado en la literatura.

En este sentido, en el estudio realizado por Patel, et al.¹⁷ señala una supervivencia de los injertos en los pacientes con distrofia de Fuchs superior al 80%, contrastando con nuestro resultado obtenido.

Otra limitación en este estudio es que, probablemente, la muestra es pequeña para considerar que los datos pudieran generalizarse a la población de nuestro país, sobre todo en el caso de algunos grupos como el de distrofia de Fuchs o el de los pacientes con diagnóstico de leucoma postraumático. Sería conveniente el realizar para este efecto un cálculo de la muestra adecuado.

En conclusión, existen algunas diferencias en cuanto a resultados de supervivencia de nuestro estudio en casos específicos de queratoplastia penetrante, comparativamente con lo previamente reportado, aunque en forma global los resultados tienden a ser muy parecidos.

Bibliografía

1. McNeill JI. Indications and outcomes. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Krachmer's cornea*. 2.^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1413-22.
2. Dolorico AM, Tayyani R, Ong HV, Gaster RN. Shortterm and longterm visual and astigmatic results of an opposing 10-0 nylon double running suture technique for penetrating keratoplasty. *J Am Coll Surg*. 2003;197:991-9.
3. Smith VA, Johnson T. Evaluation of Megacell MEM as a storage medium for corneas destined for transplantation. *Ophthalmic Res*. 2010;43:18-25.
4. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen NX, et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:580-4.
5. Niziol LM, Musch DC, Gillespie BW, Marcotte LM, Sugar A. Long-term outcomes in patients who received a corneal graft for keratoconus between 1980 and 1986. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:213-9.
6. Foulks GN. Diagnosis and management of corneal allograft rejection. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Krachmer's cornea*. 3.^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2012. p. 1312-26.
7. Montiel HH. Trasplante de córnea. Criterio clínico-quirúrgico. *Revista de Investigación Clínica*. 2005;57:358-67.
8. Nijm LM, Mannis MJ, Holland EJ. The evolution of contemporary keratoplasty. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. 3.^a ed. *Krachmer's cornea*. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2012. p. 1335-48.
9. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:251-5.
10. Al-Mezaine H. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:324-7.
11. Basu S, Reddy JC, Vaddavalli PK, Vemuganti GK, Sangwan VS. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus with resolved corneal hydrops. *Cornea*. 2012;31:615-20.
12. Joshi SA, Jagdale SS, More PD, Deshpande M. Outcome of optical penetrating keratoplasties at a tertiary care eye institute in Western India. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60:15-21.
13. Pan Q, Li X, Gu Y. Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in a tertiary hospital in the developing world. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:232-8.
14. Claesson M, Armitage WJ. Ten-year follow-up of graft survival and visual outcome after penetrating keratoplasty in Sweden. *Cornea*. 2009;28:1124-9.
15. Patel SV. Graft survival after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:397-8.
16. Halberstadt M, Machens M, Gahlenbek KA, Böhnke M, Garweg JG. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:646-52.
17. Patel HY, Ormonde S, Brookes NH, et al. The New Zealand National Eye Bank: survival and visual outcome 1 year after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011;30:760-4.
18. Jhanji V, Moorthy S, Constantinou M, Beltz J, Vajpayee RB. Penetrating keratoplasty for unilateral corneal disease: outcomes from a tertiary care hospital in Australia. *Eye Contact Lens*. 2010;36:6-9.