



Universidad de Valladolid



TRABAJO FIN DE MÁSTER

"Factores de riesgo para fracaso de injerto y supervivencia a largo plazo después de trasplante de córnea en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Análisis de 254 procedimientos"

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE
LA VISIÓN**

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Autor: Luis Antonio Pareja Aricò

Directores: José María Herreras Cantalapiedra y David Galarreta Mira

Valladolid, Julio de 2018

Agradecimientos

A Ralph Michael del Institut Universitari Barraquer, por enseñarme a lo largo de dos años todo aquello que aprendí sobre la labor investigadora.

ÍNDICE

1-Curriculum Vitae.....	3
2-Abreviaturas	5
3-Resumen	6
4-Introducción	8
5-Hipótesis y Objetivos	15
6-Material y Métodos	16
7-Resultados	19
8-Discusión.....	25
9-Conclusiones	30
10-Bibliografía	31

1-CURRICULUM VITAE

Formación Académica

Hospital Clínico Universitario de Valladolid 2017-2021
Médico Interno Residente de Oftalmología
Grado (previsto): Oftalmólogo

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona España 2015-2016
Instituto Universitario Barraquer
Grado: Master in pathology and vitreo-macular surgery

Universidad Internacional de Cataluña, Barcelona España 2015-2016
Instituto Universitario Barraquer
Grado: Master in cataract and glaucoma diagnosis and therapeutics

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga Colombia 2014-2015
Centro Oftalmológico Virgilio Galvis-Clínica FOSCAL
Grado: Servicio social obligatorio enfocado en Oftalmología y Epidemiología

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia 2008-2014
Facultad de Medicina
Grado: Médico Cirujano

Experiencia Profesional

Institut Universitari Barraquer, Barcelona, España 2016-2017
Becario de investigación
Proyectos: Accommodative intraocular lens; Glaucoma and visual field testing

Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Bucaramanga, Colombia 2014-2015
Médico de Servicio Social Obligatorio
Funciones: Apoyo clínico e Investigativo en Oftalmología

Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago de Chile, Chile 2013-2014
Alumno interno de Oftalmología

Investigación

- 1- *Rates of visual field loss before and after non penetrating Deep sclerectomy in chronic mild or moderate Glaucoma.*
Pareja LA; Canut MI; Ruiz Tolosa F; Barraquer R; Michael R. Poster aceptado en ARVO 2017, World Glaucoma Congress (Helsinki) y en proceso de publicación en revista Eye.
- 2- *Determinación del poder corneal luego de cirugía refractiva con excimer laser con dos tomógrafos corneales*
Castillo A, Pareja LA, Galvis V, Tello A, Jaramillo JC, Rodríguez CJ, Camacho PA. Paper XXI Congreso Panamericano de Oftalmología. Bogotá, Agosto de 2015
- 3- *Resultados y factores pronósticos de queratoplastia penetrante.*

Kargacin M; Barraquer RI; Alonso M; Pareja LA; Michael R. Capítulo 3.6 Libro Queratoplastias: Nuevas Técnicas para el Siglo XXI, Sociedad Española de Oftalmología, Madrid, España.

- 4- *Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty*
Rafael I. Barraquer, Luis A. Pareja, Alba Gómez, Ralph Michael
Será presentado como sesión clínica en el congreso de la ESCRS de 2018
En proceso de revisión en revista *Cornea*

Colaboraciones científicas

- 1- *Human retina regeneration by cell fusion between human organotypic explants and human induced pluripotent stem (IPS) cells.* Bonilla S; Pareja LA, Michael R, Cosma MP. Centro de Regulación Genómica; Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Reconocimientos

- 1-*Reconocimiento mejor puntaje curso internacional de Oftalmología clínica FOSCAL.* Enero de 2015
- 2-*Reconocimiento mejor puntaje Exámenes de Estado de Calidad de la Educación Superior - Saber-Pro en el programa de MEDICINA.* 20 de diciembre 2014
- 3-*Ganador de beca de viaje para el congreso de la ESCRS 2018 por alta calificación de trabajo original presentado*

Participación en congresos

<i>Association for Research in Vision and Ophthalmology ARVO</i>	<i>2017 Baltimore</i>
<i>European Society of Cataract and Refractive Surgeons</i>	<i>2016 Copenhagen</i>
	<i>2015 Barcelona</i>
<i>Pan-American Society of Ophthalmology</i>	<i>2015 Bogotá</i>
<i>Association for Research in Vision and Ophthalmology ARVO</i>	<i>2015 Yokohama</i>

2-ABREVIATURAS

AV: Agudeza Visual

AVCAE: Agudeza visual con agujero estenoico

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

DEF: Distrofia Endotelial de Fuchs

DMEK: *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*

DSAEK: *Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty*

DALK: *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*

EBAA: *Eye Banking Association of America*

EE. UU.: *United States Of America* (Estados Unidos de Norteamérica)

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

HTO: Hipertensión ocular

K-PRO: Queratoprótesis. (En este trabajo Queratoprótesis de Boston)

LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo de resolución

PIO: Presión Intraocular

QBP: Queratopatía Bullosa Pseudofáquica

QL: Queratoplastia laminar

QE: Queratoplastia Endotelial

QPP: Queratoplastia Penetrante

QX: Cirugía / procedimiento quirúrgico

TC: Trasplante de Córnea / Queratoplastia

3-RESUMEN

Objetivo: Definir los principales factores de riesgo asociados a fracaso del injerto y evaluar la funcionalidad y supervivencia a largo plazo en pacientes operados de trasplante de córnea en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Métodos: Estudio transversal retrospectivo en el que se evaluaron 254 queratoplastias realizadas entre los años 2012 a 2017. Una prueba T de muestras apareadas, comparó la AVCAE pre y posoperatoria de los pacientes operados. Una vez identificados los potenciales factores de riesgo, se aplicó un análisis univariante mediante pruebas de chi cuadrado para detectar posibles asociaciones entre las covariables analizadas y el estado final del injerto. La supervivencia a largo plazo de los trasplantes se calculó mediante estimadores de Kaplan Meier en forma de tablas de supervivencia.

Resultados: La AVCAE mejoró de 0,66 antes de la cirugía a 0,38 LogMAR después de la cirugía ($p < 0,000$). De las características analizadas en el análisis univariante, la vascularización previa del ojo receptor, el diagnóstico por el que se indica el procedimiento y el hecho de realizar una cirugía combinada fueron estadísticamente significativos como predictores de riesgo aumentado de fracaso del injerto corneal. La supervivencia acumulada en los distintos tipos de queratoplastia al final del seguimiento fue de 69,1% para la QP, 93,7% para la DMEK 66,7% para la DALK, 36,4% para la DSAEK y 66,7% para la K-PRO (Logrank test $< 0,000$)

Conclusiones: La queratoplastia es un procedimiento quirúrgico capaz de restaurar de forma parcial la función visual de los pacientes afectados por enfermedades corneales. Existen factores de riesgo como la vascularización corneal o el diagnóstico preoperatorio que podrían servir como predictores de fracaso en distintos tipos de TC. La DMEK se postula como uno de los procedimientos más eficaces para el tratamiento de enfermedades que afecten el endotelio corneal; pero es necesaria la realización de estudios con modelos multivariantes para confirmar las hipótesis planteadas.

3-ABSTRACT

Purpose: To define the main risk factors associated with graft failure and evaluate the functionality and long-term survival in patients undergoing corneal transplantation at the Clinical University Hospital of Valladolid.

Methods: Through the elaboration of a retrospective cross-sectional study, 254 keratoplasties performed between 2012 to 2017 were evaluated. A T-test of paired samples compared the preoperative and postoperative pinhole corrected visual acuity of the operated patients. Once the potential risk factors have been identified; a univariate analysis was applied using chi-squared tests to detect possible associations between the analysed covariates and the final graft state. The long-term survival of the transplants was performed by using the Kaplan Meier estimator in the form of survival tables.

Results: Pinhole corrected visual acuity improved from 0.66 LogMAR before surgery to 0.38 LogMAR after surgery ($p < 0.000$). Among the characteristics analysed in the univariate analysis, the previous vascularization of the recipient eye, the diagnosis by which the procedure is indicated and the fact of performing a combined surgery were statistically significant. Accumulated survival in the different types of keratoplasty at the end of the follow-up was 69.1% for penetrating keratoplasty, 93.7% for the DMEK 66.7% for the DALK, 36.4% for the DSAEK and 66.7% for the K-PRO (Logrank test < 0.000)

Conclusions: Keratoplasty is a surgical procedure capable of partially restoring the visual function of patients affected by corneal diseases. There are risk factors such as corneal vascularization or preoperative diagnosis that could serve as predictors of failure in different types of Corneal Transplantation. DMEK is postulated as one of the most effective procedures for the treatment of diseases that affect the corneal endothelium; but it is necessary to carry out studies with multivariate models to confirm these hypotheses.

4-INTRODUCCIÓN

La queratoplastia es un procedimiento quirúrgico de más de 100 años de antigüedad cuya eficacia y seguridad lo han llevado a convertirse en el trasplante alogénico humano más realizado del mundo. A lo largo de su historia, la queratoplastia ha venido modificándose y diversificándose, haciendo que no solo se trasplante en bloque como un único tejido. Hoy en día, y dependiendo de la patología que aqueje al paciente, existe la posibilidad de trasplantar solo algunas partes del tejido donante, disminuyendo de esta forma el riesgo de rechazo al injerto en el receptor. De este modo, la queratoplastia en bloque, conocida tradicionalmente como queratoplastia penetrante (QP), ha cedido terreno, tanto en la clínica como en la investigación, a técnicas menos invasivas llamadas procedimientos laminares.

4.1 Justificación del estudio

Gracias a una encuesta global realizada en el año 2013 por Gilles Thuret y colaboradores, se corroboró que anualmente en el mundo se realizan alrededor de 185.000 trasplantes de córnea, de los cuales un 70,3% fueron QP. El restante 29,7% fueron trasplantes laminares, sin distinción clara entre endoteliales, anteriores o anteriores profundos¹. Por otro lado, se evidenció que, durante el período de recolección de datos, el 33% de los países participantes no habían reportado ningún procedimiento laminar. Teniendo en cuenta estos datos, podemos darnos cuenta de que solo 5 años atrás la realización de trasplantes laminares era meramente anecdótica incluso en países industrializados. Teniendo en cuenta estas cifras, resultaba difícil plantear un estudio que intentara clarificar los factores asociados a la viabilidad a largo plazo en este tipo de procedimientos.

A pesar de los numerosos estudios existentes sobre los factores de riesgo para el fracaso del injerto en QP, la literatura disponible sobre la supervivencia a largo plazo de los procedimientos laminares es muy escasa, por lo que se desconoce qué condiciones influirán sobre su futura viabilidad. La razón por la que se tiene tan escaso conocimiento sobre este tema radica principalmente en la reciente aparición de estas técnicas. A pesar de que en los últimos 5 años su realización es cada vez más frecuente en los países industrializados^{2,3}, su empleo solo se ha generalizado en pocos lugares de referencia a nivel nacional e internacional. Por este motivo, no existe aún una casuística lo

suficientemente grande y prolongada para la realización de estudios de seguimiento a largo plazo con potencias estadísticas equiparables a las que atañen a la QP.

Siguiendo esta misma línea de actuación, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) ha iniciado en los últimos 5 años una lenta pero constante mutación en cuanto a las indicaciones de los diferentes tipos de queratoplastia. En los últimos 5 años de trabajo, los procedimientos laminares dentro de nuestro hospital son cada vez más frecuentes y han convertido a la QP en un recurso reservado a solo algunos tipos de patología o como medida terapéutica de segunda o tercera línea en casos graves y refractarios. Es por este motivo que desde la clínica urgen estudios que analicen posibles predictores de mal pronóstico en este nuevo tipo de cirugías.

4.2 Queratoplastia penetrante

4.2.1 Indicaciones

En el año 2014, Roni M. Shtein y colaboradores⁴ realizaron un estudio sobre los cambios en las indicaciones para la realización de QP. Analizando los datos de varios países, se percataron de la tendencia a la baja en la indicación de este procedimiento; sobre todo en enfermedades como la distrofia endotelial de Fuchs (DEF), la queratopatía bullosa pseudofáquica (QBP). Solo en los Estados Unidos, el volumen de QP se redujo de unos 42.000 procedimientos en el año 2005 a 21.000 realizados en el año 2012. Para el año 2018, Mathews y colaboradores⁵ mostraron a partir de los datos tomados de la EBAA (*Eye Bank Association of America*), que en el año 2016, la QP había bajado de los 20.000 procedimientos, siendo sobrepasada por la DMEK como tipo de queratoplastia más realizada en los Estados Unidos. Estos hallazgos son fácilmente explicables debido al hecho de que en Estados Unidos la indicación más frecuente para la realización de un trasplante de córnea es la DEF y la segunda más frecuente es la QBP. En este país, cuya tasa de trasplantes corneales per-cápita es la más alta del mundo, el 88 % de los pacientes operados por queratocono se sometieron a una QP mientras que solo el 16.9% de los pacientes operados por fracaso endotelial lo hicieron. Otras indicaciones de menor relevancia fueron la necesidad de una nueva queratoplastia y queratitis (tanto infecciosa como no infecciosa).

Fuera de los Estados Unidos, la principal indicación para la realización de QP es también el queratocono y la queratitis (tanto infecciosa como no infecciosa). En el caso de muchos

países del tercer mundo, la QP es el único recurso disponible, por lo que sus indicaciones comprenden cualquier tipo de patología corneal sin distinción entre anterior o posterior.

4.2.2 Pronóstico a largo plazo y factores de riesgo de fracaso

A pesar de las diferencias en supervivencia, se puede afirmar que, en términos generales, la QP es un procedimiento seguro y efectivo. Series de más de 4000 pacientes como la de Thompson y colaboradores⁶ muestra supervivencias a 5 y 10 años de entre 80 y 90% para primeros injertos y de entre 50-40% para queratoplastias repetidas. Series más cercanas a nuestro entorno como la de Barraquer y colaboradores muestran supervivencias estimadas de hasta el 70% a 10 años⁷ para injertos primarios. Habiendo sido ampliamente estudiados en otras series de gran cantidad de pacientes como la del registro australiano de trasplantes⁸, se han identificado factores asociados a un incremento significativo en el riesgo de fracaso del injerto como por ejemplo el lugar en donde se realiza el trasplante, el cirujano y su experiencia, el número de injertos previos, el estado del cristalino previo al procedimiento, la presencia o menos de neovascularización corneal, el diámetro de la queratoplastia, una historia previa de hipertensión ocular, episodios de inflamación ocular o antecedentes de rechazo previos.

4.3 Queratoplastia Laminar Anterior Profunda (DALK)

4.3.1 Indicaciones

A diferencia de la popularización de los trasplantes endoteliales, la DALK no se ha generalizado masivamente para las enfermedades que involucran la superficie anterior de la córnea. Según el estudio de Mathews y colaboradores, para el año 2016 se realizaron algo menos de 2000 DALK en Estados Unidos y solo una pequeña fracción de pacientes con queratocono u otras opacidades estromales recibieron un trasplante laminar anterior (8,5%), siendo aún la queratoplastia penetrante el procedimiento de primera elección en más del 90% en casos de ectasia con indicación quirúrgica⁵. Una situación similar está sucediendo en Europa. Un estudio realizado por Flockerzi⁹ y colaboradores en Alemania mostró como los trasplantes laminares anteriores profundos continúan siendo anecdóticos, siendo menos del 3% del total de cirugías realizadas en el año 2016 en este país. Un caso de relevancia especial para este tipo de trasplante es el canadiense. En un estudio realizado en la universidad de Toronto por Chan y colaboradores¹⁰ se mostró como este país lidera las estadísticas de realización de trasplantes anteriores profundos. En Canadá, el 13% del total de trasplantes realizados en el año 2016 fue laminar anterior

siendo este tipo de trasplante el tratamiento de primera elección para el 65 % de pacientes afectados por queratocono a los que se les propuso un tratamiento quirúrgico. Todos estos estudios coinciden en el hecho de que el queratocono es la indicación más frecuente para la realización de una DALK. En el estudio de Toronto, el 77% del total de DALK realizadas tuvieron como indicación el queratocono, mientras que el restante 23% se repartió entre queratitis infecciosas, cicatrices y distrofias estromales de la córnea.

4.4.2 Pronóstico a largo plazo y factores de riesgo de fracaso

A pesar del bajo impacto que la DALK tiene hoy en la práctica clínica diaria de la mayoría de los centros de oftalmología, existe evidencia de peso para preferir este tipo de procedimiento sobre la QP en cierto tipo de patologías. Por un lado, la DALK realizada mediante el método de la gran burbuja ha demostrado una menor pérdida de población endotelial cuando se le compara con la QP durante 5 años de seguimiento¹¹; lo que la hace mucho más resistente a una opacificación secundaria a descompensación endotelial. Se ha demostrado también que, comparada a la queratoplastia penetrante, una DALK realizada por cirujanos entrenados presenta una mayor tasa de supervivencia, menos complicaciones intraoperatorias y mejor calidad de vida^{12,13}. Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre la calidad visual postoperatoria que ofrece¹², siendo esta controversia y su dificultad técnica las principales limitantes para su difusión.

4.5 Queratoplastia Endotelial.

4.5.1 Indicaciones de Queratoplastia endotelial (DMEK o DSAEK)

Dejando a un lado las diferentes variaciones o mejoras, las dos técnicas principales de QE que actualmente se realizan a lo largo del mundo son la DMEK y la DSAEK. Sus indicaciones son básicamente todas aquellas patologías en donde se comprometa de manera total o parcial la integridad del endotelio corneal y sean capaces de producir una pérdida de transparencia del tejido. Las disfunciones endoteliales más frecuentes a nivel global son dos. La primera es la Distrofia endotelial de Fuchs (DEF), una enfermedad de origen genético que se caracteriza por la aparición de lesiones dispersas en forma de parche en la zona posterior de la córnea (cornea guttata) debido a la muerte progresiva de las células endoteliales. La segunda, de un origen iatrogénico, es la queratopatía bullosa pseudofáquica, una descompensación endotelial secundaria al uso excesivo de ultrasonido durante la facoemulsificación en una córnea con bajo conteo endotelial. Tanto la DMEK como la DSAEK tienen ventajas y desventajas demostrables, por lo que

por el momento la utilización de una u otra técnica no sigue unos criterios estandarizados. Por un lado, la DSAEK es un procedimiento de mayor facilidad técnica con una curva de aprendizaje menor. Por otro lado, la DMEK es un procedimiento complicado desde el punto de vista quirúrgico, pero con ventajas como una mejor y mayor recuperación visual, una menor tasa de astigmatismo e hipermetropía postoperatoria, menor riesgo de rechazo y mejor calidad de vida percibida por los pacientes¹⁴. Varios estudios achacan a la DMEK un mayor riesgo de desprendimiento del injerto y mayor necesidad de reflatación (*Rebubbling*); pero un metaanálisis del año pasado realizado por Pavlovic y colaboradores mostró que la tasa de complicaciones tanto tempranas como tardías era equiparable en los grupos de DMEK y DSAEK¹⁵.

A pesar de que la literatura avala la superioridad de la DMEK sobre la DSAEK en cuanto a resultados visuales postoperatorios, el último reporte estadístico de la EBAA¹⁶, muestra que de un total de 28000 QE realizadas durante el año 2016, 22.000 de estas fueron DSAEK y solo 6000 fueron DMEK o DMAEK. En el estudio de Toronto presentado por Chan y colaboradores, la QE corresponde al 67% del total de trasplantes realizados, pero también en este caso la DSAEK es el procedimiento laminar posterior más realizado (37% DSAEK vs 30% DMEK). Las series europeas invierten de manera clara esta tendencia, ya que podemos observar como en países como Alemania u Holanda, la realización de DMEK se ha convertido en el procedimiento de rutina para el tratamiento de gran parte de las causas de descompensación endotelial⁹, siendo la DMEK hasta 12 veces más frecuente que la DSAEK en el año 2016. A pesar de que por el momento las cifras de países como EU y Canadá le dan la primacía a la DSAEK puede observarse en estas mismas cifras como la realización de DMEK está creciendo de manera acelerada en los últimos años en estos dos países. Es por esto por lo que no resulta descabellado pensar que en los próximos años la DMEK sea el trasplante de córnea mayormente indicado de cara al tratamiento de patologías de origen endotelial.

4.5.2 Pronóstico a largo plazo y factores de riesgo de fracaso

A pesar de no tener a disposición una literatura tan extensa en este tema como en el caso de la QP o incluso la DALK, ya en los últimos años vienen aflorando estudios de pronóstico y supervivencia a largo y mediano plazo de los diferentes tipos de QE.

En el caso de la DSAEK, estudios de supervivencia a 5 años han demostrado su superioridad frente a opciones clásicas como la queratoplastia penetrante, con tasas de

éxito que llegan al 80% en una serie de 500 pacientes de origen asiático¹⁸. Por otro lado, estudios europeos con menor tiempo de seguimiento y/o menor cantidad de participantes han mostrado resultados más optimistas. Una serie holandesa en donde se incluyeron 114 procedimientos seguidos durante 5 años; mostró tasas de supervivencia de hasta el 96%¹⁹ mientras que en otra realizada en Grecia con 400 procedimientos y un seguimiento medio de 3 años mostró una incidencia de rechazo o fracaso de injerto que rondaba el 5%²⁰. Sobre los factores de riesgo de fracaso, varios estudios han utilizado técnicas de análisis multivariante para definir factores de riesgo independientes capaces de predecir un mejor o peor pronóstico para este procedimiento. En 2016 Ishii y colaboradores analizaron 225 procedimientos, encontrando como factores de riesgo independientes y predictores de fracaso de DSAEK el daño previo del iris y la baja densidad endotelial del injerto implantado²¹. En este mismo orden de ideas, Busin y colaboradores analizaron una serie de 1200 pacientes operados de DSAEK entre 2005 y 2014 con una tasa de fracaso del 10%. Mediante un análisis por regresión logística de los injertos fracasados, se dieron cuenta que los factores predictores para este desenlace eran el implante previo de un dispositivo de drenaje del humor acuoso, un bajo conteo endotelial del donante y por lo menos un episodio documentado de rechazo previo al fracaso²².

A pesar de su mayor popularidad en la comunidad científica debido a sus mejores resultados visuales, la DMEK es el tipo de queratoplastia con menor cantidad de literatura disponible sobre su pronóstico a medio y a largo plazo. Esto se debe principalmente a que su estandarización está apenas realizándose y que la mayoría de los centros en donde actualmente se realiza la experiencia es de 5 años o menos.

El año pasado Melles y colaboradores publicaron el caso clínico en donde se analizaba el estado actual del primer paciente en el mundo al que se le había implantado una DMEK en el año 2006^{23,24}. Después de 10 años de seguimiento los resultados anatómicos y funcionales eran excelentes, la transparencia de injerto era completa, y la visión igual o mejor al 20/20. A pesar de ser una experiencia anecdótica, este caso muestra el potencial que la DMEK en el futuro puede llegar a tener. Siempre en el año 2017, Melles publicó un estudio multicéntrico europeo en donde se analizaba la supervivencia de 500 procedimientos realizados con un seguimiento de 2 años. En este caso, el porcentaje de retrasplantes fue del 6,4%, 1,4% por fracaso secundario del injerto y 1,4% por rechazo tardío. Siguiendo esta tendencia, Schlogl en Alemania encontró en su cohorte de 310 procedimientos una supervivencia acumulada a 5 años del 95%³ y según el concepto de

la academia americana de oftalmología de este año²⁵; en los Estados Unidos las tasas de supervivencia también se encuentran por encima del 95%.

Debido a la escasa cantidad de procedimientos realizados con un largo tiempo de seguimiento es difícil conocer a ciencia cierta los factores de riesgo que influyen en el fracaso de este tipo de injerto. Sin embargo algunos estudios muestran que la cirugía combinada de catarata y DMEK, la QBP y la curva de aprendizaje del cirujano son los factores de riesgo más importante para predecir la necesidad de retrasplante en este tipo de pacientes²⁶⁻²⁸

5-HIPÓTESIS OBJETIVOS

5.1 Hipótesis

La supervivencia funcional y transparencia del injerto en el trasplante de córnea es diferente según la modalidad quirúrgica empleada (QP, DMEK, DALK, DSAEK, K-PRO). Dependiendo de cada tipo de trasplante, existen factores de riesgo identificables que empeoran su pronóstico a largo plazo.

5.2 Objetivos

- a) Determinar los factores de riesgo de fracaso en las diferentes modalidades de queratoplastias realizadas a lo largo de los últimos años en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)
- b) Evaluar la mejoría funcional y la supervivencia estimada de los diferentes tipos de queratoplastias realizadas en los últimos años en el HCUV mediante la realización de gráficos de sobrevida y teniendo en cuenta los factores de riesgo previamente analizados.

6-MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio de investigación retrospectivo, descriptivo y transversal (*Cross-Sectional Study*)

6.2 Obtención de datos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes operados por cualquier tipo de queratoplastia entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2017 en el HCUV.

El proyecto se realizó, previa aprobación del Comité Ético de Investigación del HCUV, respetando la normativa vigente en el tratamiento de los datos clínicos y de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal), de acuerdo con las guías internacionales de buena práctica clínica y ciñéndose a los estándares enmarcados en la declaración de Helsinki.

6.3 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes operados de trasplante de córnea en cualquiera de sus diferentes modalidades (QP, DALK, DSAEK, DMEK, K-PRO) en el HCUV sin restricción de edad ni género.
- b) Pacientes que, para el momento del análisis de datos, dispusieran de al menos una evaluación oftalmológica post-operatoria y tuviesen un historial disponible en el archivo de historias clínicas del HCUV.
- c) Todos los ojos analizados debían de haber sido operados por uno de los dos cirujanos de segmento anterior expertos disponibles en el HCUV (Dr José María Herreras Cantalapiedra o Dr David Galarreta Mira).

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes operados de trasplante fuera del HCUV
- b) Pacientes operados por trasplante de córnea en el HCUV pero que para el momento del análisis de datos no dispusieran de por lo menos una evaluación

oftalmológica posoperatoria ni tuviesen un historial disponible en el archivo de historias clínicas del HCUV

c) Pacientes operados por otros cirujanos no incluidos en el estudio inicial.

6.4 Obtención de datos y análisis estadístico.

Una vez recabadas las historias clínicas (escritas a mano) del archivo de historias clínicas del HCUV, se elaboró una base de datos en una tabla de Excel (Microsoft Excel 2016® MSO; Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU..) con las siguientes variables de estudio:

- a) **Del receptor:** Número de historia clínica, año de nacimiento, edad, sexo, diagnóstico por el que se indica TC, ojo operado, vascularización corneal, número de injertos previos, estado del cristalino, PIO preoperatoria, AVCAE preoperatoria, fecha de cirugía, tipo de queratoplastia tipo de cirugía (combinada o única) cirujano que realiza el procedimiento, cirugías oftalmológicas previas, AVCAE posoperatoria y estado del injerto en la última revisión
- b) **Del donante:** Edad, Fecha de enucleación del botón donante, densidad endotelial del injerto (número de células/mm²), tiempo entre muerte y trasplante (Días),

La AV fue obtenida de las historias clínicas en escala decimal. Posteriormente este valor fue convertido a la escala logMAR para realizar el análisis estadístico. La fórmula empleada fue la siguiente:

$$AV \text{ logMAR} = \log_{10} AV \text{ decimal}$$

Terminada la recogida de información, se codificaron y analizaron los datos obtenidos utilizando el programa *IBM SPSS Statistics versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.)*. Una vez obtenida la nueva base de datos en el programa estadístico, se aplicó un análisis univariante mediante pruebas de chi cuadrado para detectar posibles asociaciones entre las covariables seleccionadas y el estado final del injerto. En el caso de que las variables analizadas fuesen cuantitativas, se realizaba una categorización de estas. En aras de evitar que el tipo de queratoplastia realizada actuara como factor de confusión, se ajustaron las relaciones entre la variable dependiente (Estado final del injerto) y las independientes (el resto de covariables analizadas) según el tipo de trasplante realizado, utilizando el test exacto de Fisher en vez del chi cuadrado en casos en donde la muestra se redujese de manera exagerada.

La supervivencia a largo plazo de los trasplantes se realizó mediante el empleo del estimador de Kaplan Meier bajo la forma de tablas de supervivencia factorizadas también por el tipo de queratoplastia realizada. Para definir la existencia de diferencias en el tiempo de supervivencia de los diferentes tipos de queratoplastias se utilizó el test de Logrank.

7-RESULTADOS

254 ojos de 207 individuos sometidos a queratoplastia fueron incluidos en el estudio. La edad media de los pacientes para el momento de la cirugía fue de 63,5 años (DE 16,14) siendo un 48,8% varones y un 51,2% mujeres. El procedimiento más realizado fue la QP (48,4%) seguido por la DMEK (24,8%) DALK (20,1%) DSAEK (4,3%) y Queratoprótesis de Boston (2,4%). La distribución de frecuencias en función del tipo de TC y el estado final del injerto pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1: Estado del injerto al final del seguimiento según tipo de queratoplastia realizada.

QP: Queratoplastia penetrante DMEK Descemet membrane endothelial keratoplasty DALK: Deep anterior lamellar keratoplasty DSAEK: Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

		Estado del injerto en la última revisión		Total
		Transparente	Fracaso	
Tipo de queratoplastia	QP	85	38	123
	DMEK	59	4	63
	DALK	34	17	51
	DSAEK	4	7	11
	Queratoprótesis	4	2	6
Total		186	68	254

En la tabla 2 se refleja el análisis de supervivencia del injerto según el tipo de indicación de forma global y según el tipo de queratoplastia realizada. En nuestra serie, la indicación más frecuente para la realización de una queratoplastia fue la lesión endotelial (secundaria a DEF o QBP) seguida de la queratitis infecciosa por Herpes simple y el queratocono. Así mismo, las mejores supervivencias globales al final del seguimiento fueron las realizadas por lesión endotelial (81,5%) y por queratocono (78%). Las queratoplastias realizadas por traumatismos o por queratitis infecciosa secundaria a Herpes simple fueron en cambio las de peor desempeño; con supervivencias globales al final del seguimiento del 40% y del 56,8% respectivamente.

Tabla 2: Porcentajes de supervivencia del injerto al final del seguimiento en función del diagnóstico por el que se indicó el procedimiento y según el tipo de queratoplastia

QP: Queratoplastia penetrante DMEK Descemet membrane endothelial keratoplasty DALK: Deep anterior lamellar keratoplasty DSAEK: Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

Diagnóstico del receptor	N total de Qx	N de fracasos	Supervivencia	
			N	Porcentaje
Queratocono	41	9	32	78,0%
Trauma	5	3	2	40,0%
Lesión endotelial	119	22	97	81,5%
Lesiones estromales	14	5	9	64,3%
Leucomas infecciosos	14	5	9	64,3%
Causticación	10	3	7	70,0%
Herpes simple	44	19	25	56,8%
Anomalías congénitas	7	2	5	71,4%
Global	254	68	186	73,2%

Tipo de queratoplastia	Diagnóstico del receptor	N total	N de fracasos	Supervivencia	
				N	Porcentaje
Queratoplastia Penetrante	Queratocono	14	1	13	92,9%
	Trauma	4	3	1	25,0%
	Lesión endotelial	52	11	41	78,8%
	Lesiones estromales	6	3	3	50,0%
	Leucomas infecciosos	12	4	8	66,7%
	Causticación	9	3	6	66,7%
	Herpes simple	23	12	11	47,8%
	Anomalías congénitas	3	1	2	66,7%
	Global	123	38	85	69,1%
DMEK	Lesión endotelial	54	3	51	94,4%
	Herpes simple	6	1	5	83,3%
	Anomalías congénitas	3	0	3	100,0%
	Global	63	4	59	93,7%
DALK	Queratocono	26	8	18	69,2%
	Trauma	1	0	1	100,0%
	Lesión endotelial	1	1	0	0,0%
	Lesiones estromales	8	2	6	75,0%
	Leucomas infecciosos	1	1	0	0,0%
	Herpes simple	14	5	9	64,3%
	Global	51	17	34	66,7%

DSAEK	Lesión endotelial	10	6	4	40,0%
	Anomalías congénitas	1	1	0	0,0%
	Global	11	7	4	36,4%
Queratoprótesis	Queratocono	1	0	1	100,0%
	Lesión endotelial	2	1	1	50,0%
	Leucomas infecciosos	1	0	1	100,0%
	Causticación	1	0	1	100,0%
	Herpes simple	1	1	0	0,0%
	Global	6	2	4	66,7%
Global	Global	254	68	186	73,2%

En cuanto a la supervivencia global según la indicación y el tipo de queratoplastia; nos encontramos con que la queratoplastia penetrante en casos de queratocono y la DMEK en casos de lesión endotelial llegan a supervivencias finales por encima del 90%. Indicaciones muy poco frecuentes como las anomalías congénitas, las causticaciones, las lesiones estromales u otros tipos de leucomas infecciosos muestran porcentajes de supervivencia poco valorables debido a lo bajo que es el tamaño muestral.

La agudeza visual preoperatoria media fue de 0,66 LogMAR, mientras que la postoperatoria fue de 0,38 LogMAR (p-valor <0,000 – prueba T para muestras emparejadas)

El análisis univariante ajustado según el tipo de queratoplastia se desglosa en la tabla 3. Se incluyeron 10 variables independientes derivadas del donante y una variable dependiente derivada del receptor. Otras variables dependientes del donante como el conteo endotelial, el tiempo entre enucleación y trasplante y el tiempo entre muerte y enucleación fueron excluidas del análisis porque en la gran mayoría de los casos, estos datos no estaban disponibles en la historia clínica del receptor debido a las políticas de protección de datos confidenciales del donante inherentes al hospital.

Tabla 3. Características principales de la cohorte de procedimientos y estado del injerto ajustado por tipo de queratoplastia

		Transparente	Fracasado	p-valor
Ojo operado	Derecho	87	36	0,384
	Izquierdo	99	32	

Edad del receptor	18-39 años	15	10	0,329	
	40-59 años	50	15		
	60-79 años	95	31		
	>80 años	26	12		
Sexo	Varón	89	35	0,609	
	Mujer	97	33		
Diagnóstico	Queratocono	32	9	0,029	
	Trauma	2	3		
	Lesión endotelial	97	22		
	Lesiones estromales	9	5		
	Leucomas Infecciosos	9	5		
	Causticación	7	3		
	Herpes	25	19		
	Anomalías Congénitas	5	2		
	Vascularización	Avascular	148	46	0,017
		1-3 cuadrantes	24	9	
4 cuadrantes		14	11		
Injertos previos	Primer Injerto	131	44	0,437	
	Segundo Injerto	41	16		
	Tercero o más injertos	13	8		
Estado del cristalino	Fáquico	112	36	0,577	
	Pseudofáquico	72	31		
	Afáquico	2	1		
Tipo de cirugía	Solo Queratoplastia	112	49	0,007	
	Cirugía combinada	74	20		
Cirugías Oftalmológicas previas	Ninguna	Ls 28	2	0,290	
	Catarata	14	2		
	Retina	<2	<2		
	Córnea	5	0		
	Otras o varias cirugías	10	2		
HTO posoperatoria	No HTO	116	34	0,310	
	HTO moderada/severa	59	27		
Edad del donante	18-39 años	10	1	0,243	
	40-59 años	18	4		
	60-79 años	56	16		
	>80 años	6	4		

El tiempo de seguimiento del total de procedimientos analizados presentó una media de 29 meses (DE 34,55) con seguimientos mínimos de 1 mes y máximos de hasta 244 meses. Desglosando el tiempo de seguimiento según el tipo de queratoplastia, la QP presentó un mayor tiempo medio de seguimiento (44 meses) seguida por la K-PRO y la DALK (29 y

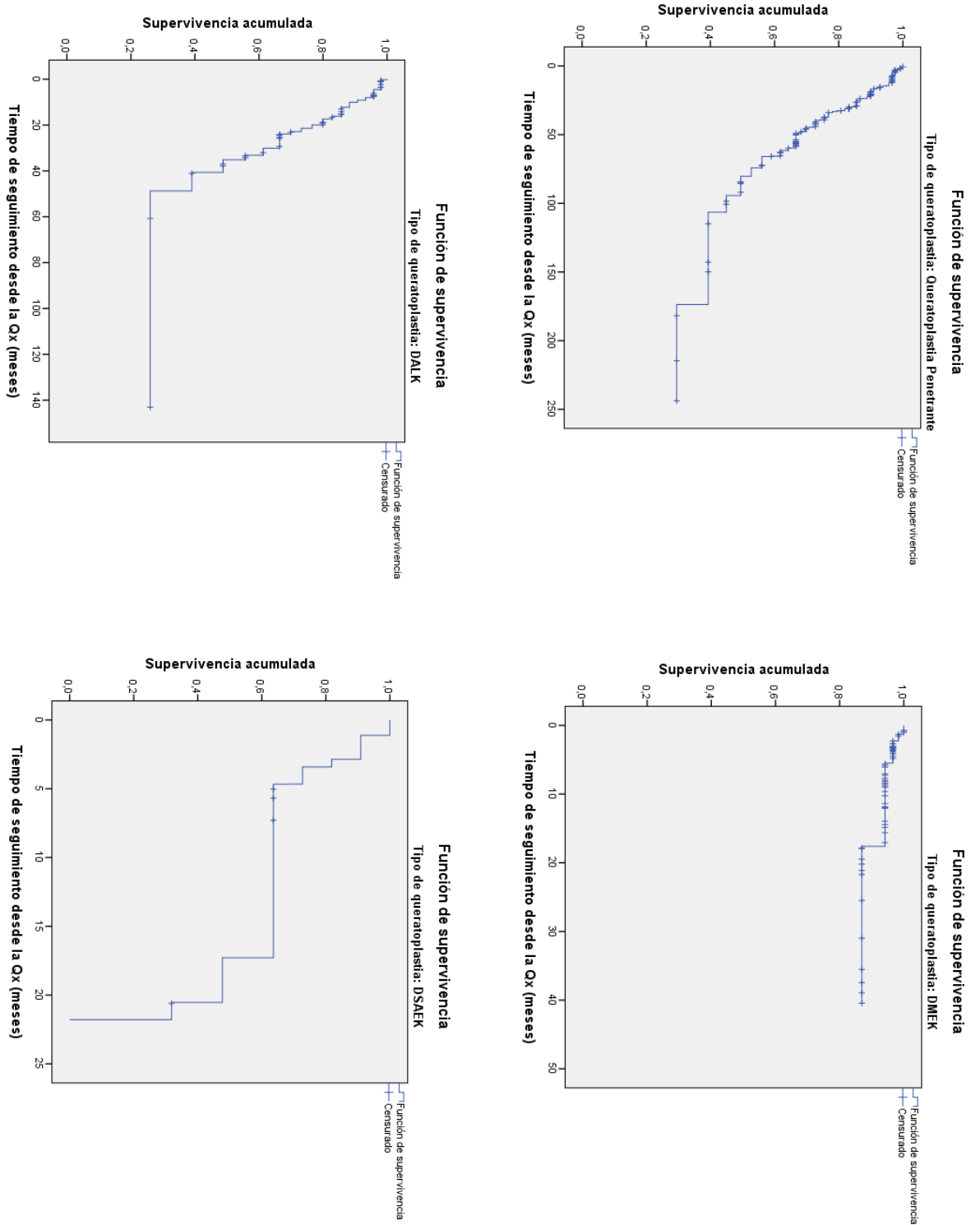
22 meses de seguimiento medio en promedio). DMEK y DSAEK presentaron los tiempos de seguimiento más cortos (10,66 meses y 10,02 meses respectivamente).

La figura 1 muestra los gráficos de Kaplan Meier de los procedimientos realizados en función del tipo de queratoplastia. Teniendo en cuenta estos datos, se encontró que la supervivencia acumulada en los distintos tipos de queratoplastia al final del seguimiento fue de 69,1% para la QP, 93,7% para la DMEK 66,7% para la DALK, 36,4% para la DSAEK y 66,7% para la K-PRO (tabla 4). En este caso el test de Logrank fue estadísticamente significativo encontrando diferencias entre las distintas funciones de supervivencia analizadas ($p < 0,000$).

Tabla 4: Porcentajes de supervivencia del injerto al final del seguimiento en función del tipo de queratoplastia realizada.

Tipo de queratoplastia	N total	N de fracasos	Supervivencia	
			N	Porcentaje
Queratoplastia Penetrante	123	38	85	69,1%
DMEK	63	4	59	93,7%
DALK	51	17	34	66,7%
DSAEK	11	7	4	36,4%
Queratoprótesis	6	2	4	66,7%
Global	254	68	186	73,2%

Figura 1 Funciones de supervivencia de supervivencia del injerto según tipo de queratoplastia.



8-DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue realizar una evaluación piloto de los más probables factores de riesgo para el desarrollo de fracaso de injerto después de cualquier tipo de queratoplastia; analizando las diferencias en pronóstico entre cada una de ellas. Teniendo en cuenta el componente preliminar de este estudio, nos limitamos a realizar un análisis univariante de los principales factores de riesgo descritos previamente en la literatura; dejando para un futuro proyecto de corte prospectivo, la aplicación de un modelo multivariante.

Por otro lado, la evaluación de la recuperación funcional de los pacientes y la consiguiente transparencia del injerto a largo plazo fue otra de las metas enmarcadas dentro de nuestros objetivos principales.

8.1 Mejoría funcional tras la realización del trasplante de córnea

Al evaluar el cambio en la agudeza visual antes y después de la cirugía en la serie analizada, podemos ver como la AVCAE postoperatoria mejora de forma estadísticamente significativa con respecto a la AVCAE preoperatoria ($p < 0,000$). Este resultado es compatible con la mayor parte de estudios sobre TC, en donde la mejoría de la agudeza visual inclina la balanza riesgo beneficio de los pacientes afectados hacia la realización de un procedimiento con riesgos y complicaciones potencialmente graves. Este procedimiento se realizó de forma global sin ajustar los datos según el tipo de queratoplastia debido a que existían muchos casos en los que las magnitudes de AV (tanto preoperatoria como postoperatoria) no se consignaban en la historia clínica. La pérdida de datos para esta variable era mayor del 50%; y para casos de menor tamaño muestral como la DSAEK, la DALK y la K-PRO, el análisis estadístico mediante prueba T no era viable dada la escasa información disponible.

8.2 Indicación como factor de riesgo para fracaso de injerto

Dentro de las variables consideradas como potenciales factores de riesgo para fracaso de injerto, la indicación primaria por la que se realiza el procedimiento resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,029$). En esta serie, las indicaciones con mejores

resultados a largo plazo fueron las lesiones endoteliales y el queratocono, con tasas de supervivencia por encima del 90% en casos de queratoplastia penetrante y lesión endotelial respectivamente. Estos resultados son compatibles con los expuestos previamente en la literatura, en donde se describen supervivencias del 95 y 100% para estos dos tipos de indicaciones^{17,29}. Una explicación plausible para estos resultados se da en el hecho de que, en los casos de queratocono, las células corneales endoteliales del receptor conservan su integridad incluso en los estadios más severos de la enfermedad. En el caso de las lesiones endoteliales tratadas mediante DMEK, su éxito puede explicarse por la menor tasa de complicaciones intraquirúrgicas durante el procedimiento, la eliminación de los problemas asociados a las suturas, la disminución de la incidencia de glaucoma por desestructuración del ángulo iridocorneal y la menor tasa de rechazo derivada del trasplantar una única capa de tejido y no un tejido completo en bloque²³ Por otro lado, las indicaciones con peores resultados a largo plazo fueron el traumatismo y la queratitis infecciosa por herpes simple con supervivencias a largo plazo por debajo del 60%. Estos hallazgos son consistentes también con otros estudios publicados en la literatura, en donde los traumatismos llegan a supervivencias a 10 años de menos del 20% y 40% respectivamente.³⁰ En el caso de los traumatismos, es probable que el grado de desestructuración anatómica debido al traumatismo sea el causante del mal pronóstico a largo plazo de los injertos trasplantados. En el caso del herpes simple, su pronóstico se haya seriamente comprometido por el riesgo de reactivación de la enfermedad sobre la córnea donante.³¹

8.3 El rol de la vascularización del lecho receptor

La presencia de neovasos en el lecho receptor antes de la realización de un trasplante de córnea fue otro de los factores de riesgo asociados al fracaso del injerto con relevancia estadísticamente significativa en el análisis univariante ($p=0,017$). Como lo han demostrado varios estudios, la presencia de neovasos en el lecho corneal produce una mayor reacción inflamatoria sobre la córnea donante debido al mayor contacto del tejido con los leucocitos, citoquinas y demás componentes inflamatorios presentes en el plasma sanguíneo. En esta serie de pacientes, el riesgo de fracaso de injerto fue menor cuando el lecho donante era avascular; incrementándose progresivamente si este estaba vascularizado parcialmente (1 a 3 cuadrantes con neovasos) o completamente (4 cuadrantes neovascularizados). Este resultado es equiparable al de otros estudios de modelado multivariante evalúan los factores de riesgo para fracaso en queratoplastia, en

donde la presencia de neovasos corneales se asociado como uno de los principales inconvenientes para un buen desenlace a largo plazo de este procedimiento³².

8.4 La influencia de la realización de una cirugía combinada

En el análisis univariante realizado en esta serie, la realización de una queratoplastia en combinación con otro procedimiento (cirugía de catarata, vitrectomía, implantación o retiro de lente intraocular o cirugía de glaucoma) resulto ser un factor de riesgo predictor para que el injerto perdiera su transparencia durante el seguimiento ($p=0,007$). Esto puede deberse a varios factores, entre ellos el mayor componente inflamatorio que acarrea la realización de dos procedimientos en un mismo tiempo quirúrgico, sobre todo en QP³³. En el caso de las queratoplastias laminares, la literatura también es consistente con nuestros hallazgos. En las series analizadas por Pia Leon y Massimo Busin, tanto la cirugía de catarata como la realización de procedimientos que produzcan filtración del humor acuoso al espacio subconjuntival; se han asociado con desprendimientos tempranos del injerto en la realización de DMEK y DSAEK respectivamente^{22,27}. En el caso de la cirugía combinada, la imposibilidad para conseguir una miosis posoperatoria completa, la inestabilidad de la cámara anterior secundaria a la implantación de un lente intraocular, la probabilidad de que permanezcan residuos de viscoelástico después del procedimiento y la hipotonía relativa secundaria a la realización de las incisiones y de la mayor manipulación del ojo, pueden contribuir con el hecho de que la lámina endotelial trasplantada tenga más dificultades de adherirse al estroma posterior de la córnea receptora. Por otro lado, los procedimientos filtrantes (realizados antes de la cirugía o en el mismo tiempo quirúrgico) parecen tener cierta influencia en el desenlace funcional a corto y largo plazo del injerto. Probablemente este efecto negativo se debe a que la comunicación de la cámara anterior con el espacio subconjuntival genera picos y valles de PIO que a su vez pueden influir en el correcto posicionamiento de la lámina de tejido donante en el estroma posterior de la córnea receptora.

8.5 Variables no significativas

En esta serie de casos otras variables como la realización de cirugías oftalmológicas previas, el número de injertos previos realizados, el estado del cristalino en el momento de la cirugía y/o la edad del donante/receptor se muestran estadísticamente significativas como predictores de fracaso en los diferentes tipos de TC analizados. Además, otras variables como el conteo endotelial de la córnea receptora, el tiempo de conservación del

injerto desde la enucleación y el tiempo de espera entre la muerte del donante y la enucleación/extracción del tejido donante fueron excluidas del análisis univariante por la ausencia de datos de análisis. Por un lado, esta falta de significancia de las variables analizadas puede deberse a que, al ajustar la muestra según el tipo de queratoplastia, la n inicial (254 procedimientos) se segmenta en 5 grupos distintos, haciendo que de este modo la potencia del análisis estadístico fuese menor de lo esperado.

8.6 Análisis de supervivencia de los diferentes tipos de queratoplastia

En la presente serie de casos, analizamos mediante tablas de supervivencia de Kaplan Meier, la sobrevida del injerto (transparencia al final del seguimiento), realizando de forma adicional una prueba de Logrank para definir si existían diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de procedimientos. En este caso, la DMEK fue la cirugía con mejores resultados (supervivencia de más del 90%), seguida por la QP (supervivencia del 69%), diferencias que para el análisis estadístico fueron significativas (Logrank test <0,000). Estos estudios son consistentes con la evidencia disponible en la literatura, en donde se encuentran supervivencias similares tanto para QP como para DMEK^{29,34}. Para los casos de DSAEK, DALK y Queratoprótesis, la muestra analizada es muy pequeña; y puede que los hallazgos estadísticos encontrados en estos estudios estén artefactados dada la escasa cantidad de procedimientos analizados. En el caso de la DSAEK, llama la atención los pobres resultados en el análisis de supervivencia. Es posible que, para el caso especial de nuestro hospital, la manipulación del injerto mediante el uso del microqueratomo no haya sido adecuada; dando injertos de mala calidad incapaces de reflejar el potencial real de este tipo de procedimiento. Por otro lado, cabe resaltar que el seguimiento medio de los diferentes tipos de procedimientos era muy asimétrico. Por un lado, y debido a la mayor experiencia en años anteriores con la QP, nos encontramos que para este tipo de procedimiento la media de meses de seguimiento es hasta 4 veces mayor que para otros procedimientos como la DMEK o la DSAEK. Esto se debe principalmente a que la instauración de los procedimientos laminares en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid se ha dado de manera progresiva, haciendo que la mayor parte de los procedimientos laminares analizados se concentren en los años 2015, 2016 y 2017 (y que por ende tengan un menor tiempo de seguimiento si se les compara con la QP). La asimetría en el seguimiento medio de los pacientes hace que el análisis de supervivencia no sea del todo comparable, ya que, a mayor tiempo de

seguimiento, mayor probabilidad de encontrarse con un fracaso de injerto (ya sea este penetrante o laminar).

8.7 Fortalezas y debilidades del estudio

Este estudio posee tanto fortalezas como debilidades. En cuanto a las fortalezas, tiene la ventaja de ser un estudio piloto que analiza de forma inicial los posibles factores de riesgo para fracaso de injerto a largo plazo en queratoplastias laminares. Gracias a la información obtenida en este estudio, se podrán entrever por primera vez, ojos de alto, moderado y bajo riesgo para la realización de un trasplante laminar; mejorando de este modo la selección de pacientes sometidos a este tipo de cirugías en aras de obtener mejores resultados a largo plazo. Por otro lado, el análisis no solo se limita a un tipo de queratoplastia, sino que analiza por separado diferentes factores de riesgo dependiendo del tipo de procedimiento realizado, sea este de espesor completo o laminar.

En cuanto a las debilidades, la más importante es su carácter retrospectivo. Desafortunadamente, no existe una estandarización previa de la información obtenida para el análisis, por lo que en muchos casos hay pérdidas de información que impiden que el análisis estadístico se realice con la mayor calidad esperada. Por otro lado, se decidió excluir del estudio la realización de un modelo multivariante debido a que la muestra segmentada según los diferentes tipos de queratoplastia era muy escasa en algunos procedimientos. La ausencia de un modelo multivariante conlleva a que no se controlen con rigor estadístico posibles variables de confusión que hagan relucir falsos factores de riesgo o enmascaren aquellos que en realidad lo son. El seguimiento asimétrico de los procedimientos según el tipo de queratoplastia es también una debilidad importante del estudio. Debido a la mayor experiencia de nuestro centro en la realización de QP los seguimientos de este procedimiento en comparación a los de las QL son mucho mayores, por lo que la comparación de la supervivencia entre los distintos tipos de queratoplastia carece parcialmente del rigor estadístico necesario. Por último, cabe resaltar que, al recabar información de historias clínicas realizadas a mano, la pérdida de información es muy alta. Es por esto por lo que algunas variables asociadas al receptor cruciales para este estudio tuvieron que ser excluidas, ya que la pérdida de información era tan grande que incluso la realización de procedimientos como la imputación múltiple era inviable.

9-CONCLUSIONES

Para concluir, podemos decir que, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, la queratoplastia resultó ser un procedimiento quirúrgico capaz de restaurar la función visual de los pacientes afectados por enfermedades corneales.

En este estudio se identificaron factores de riesgo asociados al fracaso del injerto corneal como la vascularización corneal, el diagnóstico preoperatorio y la realización de cirugías combinadas en un mismo tiempo quirúrgico. Adicionalmente, se encontró que la DMEK es uno de los procedimientos más seguros y eficaces para el tratamiento de enfermedades que afecten el endotelio corneal. De llegar a estandarizarse su técnica, la DMEK podrá llegar a ser el procedimiento más popular para el tratamiento de las enfermedades corneales con componente endotelial, enfermedades que en nuestro entorno resultan ser la indicación más frecuente para la realización de un trasplante de córnea.

Dado el carácter retrospectivo de este trabajo, resulta necesaria la realización de nuevos estudios de corte prospectivo que incluyan un modelado multivariante. De este modo podrán controlarse con el rigor necesario posibles variables de confusión que puedan ocultar factores de riesgo reales para predecir ojos con alto riesgo de fracaso tanto en QP como en QL.

10-BIBLIOGRAFÍA

1. Gain P., Jullienne R., He Z., Aldossary M., Acquart S., Cognasse F., et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):167-73, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.
2. Sarnicola V., Toro P., Sarnicola C., Sarnicola E., Ruggiero A. Long-Term Graft Survival in Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Cornea.* 2012;31(6):621-6, doi: 10.1097/ICO.0b013e31823d0412.
3. Schlögl A., Tourtas T., Kruse FE., Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:218-26, doi: 10.1016/J.AJO.2016.07.002.
4. Ple-Plakon PA., Shtein RM. Trends in corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(4):300-5, doi: 10.1097/ICU.0000000000000080.
5. Mathews PM., Lindsley K., Aldave AJ., Akpek EK. Etiology of Global Corneal Blindness and Current Practices of Corneal Transplantation. *Cornea.* 2018;1, doi: 10.1097/ICO.0000000000001666.
6. Price MO., Thompson RW., Price FW. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(8):1087-92, doi: 10.1001/archopht.121.8.1087.
7. Kargačín M., Barraquer RI., Alonso M., Pareja LA., Michael R., Barraquer RI., et al. RESULTADOS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN QUERATOPLASTIA PENETRANTE. s. f.:1-6.
8. Williams KA., Lowe M., Bartlett C., Kelly T-L., Coster DJ., All Contributors. Risk Factors for Human Corneal Graft Failure Within the Australian Corneal Graft Registry. *Transplantation.* 2008;86(12):1720-4, doi: 10.1097/TP.0b013e3181903b0a.
9. Flockerzi E., Maier P., Böhringer D., Reinshagen H., Kruse F., Cursiefen C., et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol.* 2018;188:91-8, doi: 10.1016/J.AJO.2018.01.018.
10. Chan SWS., Yucel Y., Gupta N. New trends in corneal transplants at the University of Toronto. *Can J Ophthalmol.* 2018, doi: 10.1016/j.cjjo.2018.02.023.
11. Borderie VM., Sandali O., Bullet J., Gaujoux T., Touzeau O., Laroche L. Long-term Results of Deep Anterior Lamellar versus Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2012;119(2):249-55, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2011.07.057.
12. Chen G., Tzekov R., Li W., Jiang F., Mao S., Tong Y. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Versus Penetrating Keratoplasty. *Cornea.* 2016;35(2):169-74, doi: 10.1097/ICO.0000000000000691.
13. van den Biggelaar FJHM., Cheng YYY., Nuijts RMMA., Schouten JS., Wijdh R-J., Pels E., et al. Economic Evaluation of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Versus Penetrating Keratoplasty in The Netherlands. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(3):449-459.e2, doi: 10.1016/J.AJO.2010.09.012.

14. Guerra FP., Anshu A., Price MO., Price FW. Endothelial Keratoplasty: Fellow Eyes Comparison of Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(12):1382-6, doi: 10.1097/ICO.0b013e31821ddd25.
15. Pavlovic I., Shajari M., Herrmann E., Schmack I., Lencova A., Kohnen T. Meta-Analysis of Postoperative Outcome Parameters Comparing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(12):1445-51, doi: 10.1097/ICO.0000000000001384.
16. 2016 EYE BANKING STATISTICAL REPORT Surgical Use and Indications for Corneal Transplant Statistical Report Analysis – 2016. s. f.
17. Peraza-Nieves J., Baydoun L., Dapena I., Ilyas A., Frank LE., Luceri S., et al. Two-Year Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(6):655-60, doi: 10.1097/ICO.0000000000001176.
18. Ang M., Soh Y., Htoon HM., Mehta JS., Tan D. Five-Year Graft Survival Comparing Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1646-52, doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.049.
19. van Rooij J., Engel A., Remeijer L., van Cleijnenbreugel H., Wubbels R. Long-Term Functional and Anatomical Outcome after Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: A Prospective Single-Center Study. *J Ophthalmol*. 2018;2018:7320816, doi: 10.1155/2018/7320816.
20. Sepsakos L., Shah K., Lindquist TP., Lee WB., Holland E. Rate of Rejection After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty in Fuchs Dystrophy. *Cornea*. 2016;35(12):1537-41, doi: 10.1097/ICO.0000000000001040.
21. Ishii N., Yamaguchi T., Yazu H., Satake Y., Yoshida A., Shimazaki J. Factors associated with graft survival and endothelial cell density after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Sci Rep*. 2016;6:25276, doi: 10.1038/srep25276.
22. Nahum Y., Mimouni M., Busin M. Risk Factors Predicting the Need for Graft Exchange After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(8):876-9, doi: 10.1097/ICO.0000000000000455.
23. Baydoun L., Müller T., Lavy I., Parker J., Rodriguez-Calvo-de-Mora M., Liarakos VS., et al. Ten-Year Clinical Outcome of the First Patient Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016;36(3):1, doi: 10.1097/ICO.0000000000001111.
24. Melles GRJ., Ong TS., Ververs B., van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006;25(8):987-90, doi: 10.1097/01.ico.0000248385.16896.34.
25. Deng SX., Lee WB., Hammersmith KM., Kuo AN., Li JY., Shen JF., et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes. *Ophthalmology*. 2018;125(2):295-310, doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.015.
26. Baydoun L., Ham L., Borderie V., Dapena I., Hou J., Frank LE., et al. Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1277-

- 85, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3064.
27. Leon P., Parekh M., Nahum Y., Mimouni M., Giannaccare G., Sapigni L., et al. Factors Associated With Early Graft Detachment in Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2018;187:117-24, doi: 10.1016/j.ajo.2017.12.014.
 28. Koçluk Y., Kasım B., Sukgen EA., Burcu A. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): intraoperative and postoperative complications and clinical results. *Arq Bras Oftalmol.* 2018;81(3):212-8, doi: 10.5935/0004-2749.20180043.
 29. Muraine M., Sanchez C., Watt L., Retout A., Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(7):571-6, doi: 10.1007/s00417-003-0691-z.
 30. Barraquer RI., Kargacin M. Prognostic factors in penetrating keratoplasty. *Dev Ophthalmol.* 1989;18:165-71.
 31. Altay Y., Tamer S., Kaya AS., Balta O., Burcu A., Ornek F. The outcome of penetrating keratoplasty for corneal scarring due to herpes simplex keratitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(1):41-5, doi: 10.5935/0004-2749.20170011.
 32. Bachmann B., Taylor RS., Cursiefen C. Corneal Neovascularization as a Risk Factor for Graft Failure and Rejection after Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1300-1305.e7, doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.039.
 33. Bersudsky V., Rehany U., Rumelt S. Risk factors for failure of simultaneous penetrating keratoplasty and cataract extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(9):1940-7, doi: 10.1016/j.jcrs.2004.01.016.
 34. Oellerich S., Baydoun L., Peraza-Nieves J., Ilyas A., Frank L., Binder PS., et al. Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2017;36(12):1467-76, doi: 10.1097/ICO.0000000000001374.