

# Rechazo corneal: protocolo de tratamiento

**R. Quintana**

Hospital Clínic  
Universitat Barcelona  
Oftalmologia  
Consulting

## Resumen

Se exponen las pautas de diagnóstico y tratamiento en el rechazo inmunológico del trasplante de córnea. Asimismo proponemos el uso profiláctico de inmunomoduladores sistémicos para los casos con alto riesgo de reacción inmune.

## Resum

Exposem els protocols diagnòstics i de tractament en el rebuig immunològic del trasplantament de còrnia. Tanmateix proposem l'ús profilàctic d'immunomoduladors sistèmics per a casos amb risc alt de reacció immunològica.

## Summary

We expose the clinical and therapeutic aspects of corneal allograft rejection. Thereafter we propose the therapeutic use of systemic immunomodulators for high risk of allograft rejection cases.

## Introducción

El rechazo inmunológico es aún actualmente la primera causa de fracaso de un trasplante de córnea. Más de un 30% de los trasplantes de córnea tendrán al menos un episodio de rechazo, y un 5-7% de todos ellos fracasarán por esta causa.

Aunque hemos mejorado mucho en el manejo del rechazo inmune desde que Paufique describió la "maladie du greffon" hace ahora 50 años, aún no conocemos suficientemente el proceso fisiopatológico para controlarlo completamente.

El tratamiento de un rechazo inmunológico debe empezar con un diagnóstico y tratamiento precoz, y para ello debemos haber reconocido los pacientes con riesgo de padecerlo y en estos casos mantener sospecha alta de los diversos cuadros clínicos del

rechazo. Un punto muy importante es la comunicación con el paciente, pues él es el primero que notará los signos y síntomas que nos permitirán al final diagnosticar y tratar de forma temprana.

Entre los factores de riesgo destacaremos la vascularización corneal profunda en la córnea receptora, los re-trasplantes secundarios a fracaso inmunológico y los injertos de diámetros de más de 9 mm o excéntricos. En todos estos casos se facilita la activación de los mecanismos inmunes dentro de un tejido por otro lado inmunológicamente privilegiado.

El rechazo inmune es un proceso inflamatorio mediado por la inmunidad. Tendremos por lo tanto los 4 signos clásicos de la inflamación, dilatación vascular, trasudación, infiltración celular y edema tisular. El paciente notará hiperemia conjuntival de tipo ciliar,

Correspondencia:

Ramon Quintana i Conte  
Rambla Catalunya 85, pral 2  
08008 Barcelona  
E-mail:  
17319rqc@comb.es

normalmente asociada a disminución de visión, sensación de malestar ocular y sensibilidad a la luz.

## Clasificación

Según donde se sitúe la infiltración celular, clasificaremos el rechazo anatómicamente:

En el epitelio corneal (Figura 1) se manifiesta formando una línea de infiltrados celulares, que es elevada y forma una onda que va avanzando desde la periferia por la superficie corneal. Tiñe con fluoresceína y rosa de bengala, y suele presentarse en un ojo rojo, por otro lado poco inflamado y con poca sintomatología. Histológicamente se aprecia la muerte de las células donantes y su sustitución por las del huésped, detectándose linfocitos T a microscopía electrónica.

En el rechazo subepitelial pueden aparecer infiltrados similares a los de la queratoconjuntivitis epidémica, de disposición subepitelial, pequeños, menores de medio milímetro, dispersos en la cornea donante y nunca en la receptora. Al igual que el rechazo epitelial, causa pocos problemas, pero es un signo de reacción lenta del huésped, y pueden preceder a una reacción inmune más intensa, por lo que interesa tratarlos con corticoides tópicos, a los que responden bien.

El rechazo estromal es muy raro, con presencia de infiltrados estromales cerca de neovascularización. En casos severos puede aparecer necrosis estromal.

El rechazo endotelial, (Figuras 2 y 3) es el más frecuente. Clínicamente aparecen precipitados endoteliales dispuestos de forma dispersa u orientados linealmente (línea de Khodadoust) que traducen olas de linfocitos migrando desde la cornea periférica hacia el centro. Se acompaña de edema de la zona afectada secundario a la reacción inflamatoria y a la lesión endotelial. Puede acompañarse de células en cámara anterior e hipertensión ocular.

## Tratamiento

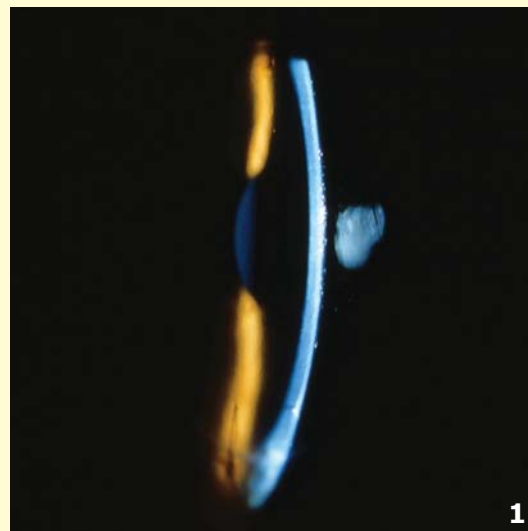
Más de las dos terceras partes de los rechazos inmunológicos de córnea pueden curarse con un tratamiento precoz y adecuado (Figura 4). Los corticoides son los fármacos de elección, pudiendo usarse todas las vías de administración dependiendo del tipo y de la gravedad de la reacción inmune.

En el rechazo epitelial y subepitelial empleamos 1 gota de prednisona acetato al 1%, ya que es el esteroide con mayor potencia y bioactividad en la córnea inflamada, cada 3 horas durante el día. Controlaremos al paciente a los 3-7 días y si apreciamos mejoría del cuadro clínico disminuirémos la dosis a la mitad cada 3 días.

En el rechazo endotelial dividimos aquellos sin presencia de edema corneal o aquellos en que la intervención quirúrgica fue ejecutada con más de 6 meses de antelación en el momento de aparecer el rechazo. En estos casos utilizamos 1 gota cada minuto los 5 primeros minutos de cada una de las 3 primeras horas, y luego 1 gota de prednisona acetato al 1% cada hora. Asociamos colirio ciclopléjico 3 veces al día y controlamos al paciente en 2-3 días.

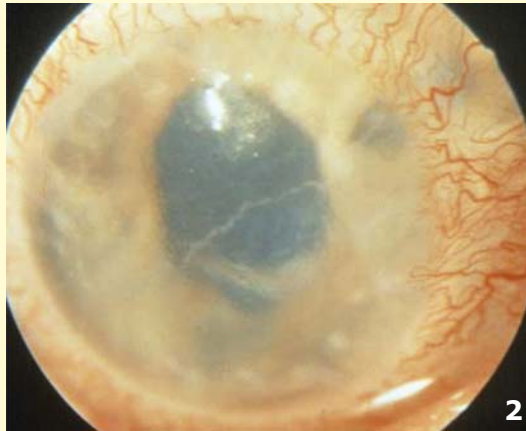
Si nos encontramos ante un trasplante con edema importante o si hace menos de 6 meses de la intervención, aplicamos la misma pauta y asociamos 500 mg de metilprednisolona en bolus endovenoso en dosis única. Normalmente no usamos la vía subconjuntival, y la reservamos en casos de cumplimiento dudoso del régimen terapéutico.

En unos días podemos observar que disminuyen los precipitados endoteliales, la reacción en cámara anterior y el edema, evidenciando mejora. Entonces mantenemos la terapia tópica unos días y después la disminuirémos poco a poco. Si no hay mejoría volvemos a utilizar pulsos de metilprednisolona 500 mg en bolus durante 3-5 días, y si no responde, como

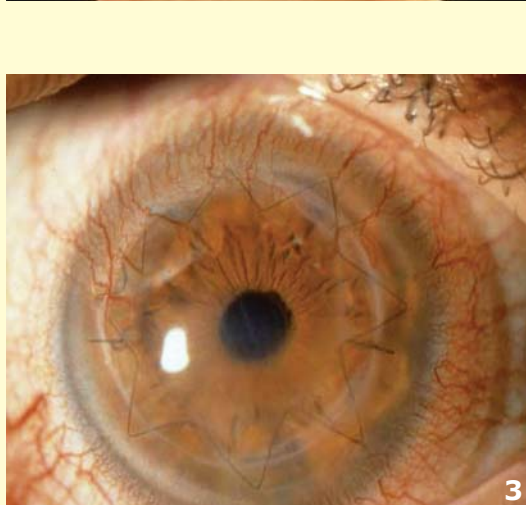


**Figura 1.**  
*Línea de rechazo epitelial en trasplante de córnea*

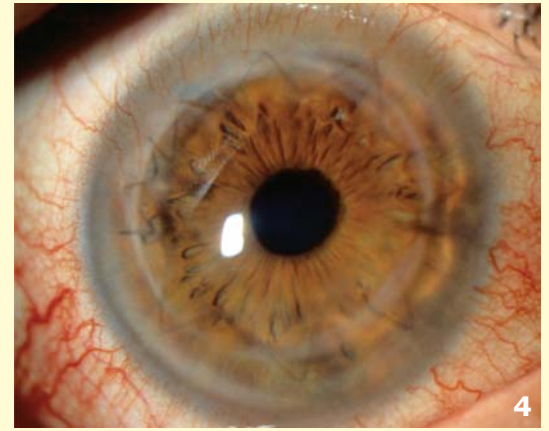
**Figura 2.**  
Línea endotelial de rechazo inmunológico



**Figura 3.**  
Rechazo endotelial en trasplante de córnea



**Figura 4.**  
Rechazo inmunológico tratado y curado según protocolo propuesto



**Figura 5.**  
Trasplante de córnea de alto riesgo en tratamiento con inmunomoduladores sistémicos



**Tabla 1.**  
Trasplante de córnea

- Rechazo endotelial edema - o >6 meses IQ
- Prednisona acetato (Predforte col.) 1 gota cada hora e impregnación 1 gota cada minuto los 5 primeros minutos de las 3 primeras horas
- Rechazo endotelial edema + o <6 meses IQ
- Igual + Metilprednisolona (Urbason soluble) bolus ev. 500 mg
- Mantener inmunosupresor o cambiar a tacrolimus
- Globulina antilinfo-timocítica (Timoglobulina 25mg, Atgam) 5-10 mg/kg/día ev. lenta, hasta mejoría

última alternativa en casos seleccionados, usamos Inmunoglobulina antilinfocitaria antitimocítica a dosis de 5-10 mg/kg/día en infusión endovenosa durante 7 días como máximo.

Si el paciente efectuaba tratamiento con ciclosporina A o tacrolimus, debemos mantener esta terapia,

pues parece que los rechazos acaecidos mientras usamos inmunosupresores, además de menos frecuentes son también menos intensos. El tacrolimus también puede usarse en el rechazo resistente a corticoides (Tabla 1).

### Transplantes de alto riesgo

En la córnea se realiza el trasplante con mas éxito. Éxito que disminuye mucho en el caso de los trasplantes de riesgo elevado, que definiremos como aquellos con presencia de neovasos en 2 o más cuadrantes de la córnea receptora, historia de fallo debido a un rechazo inmune, y/o injertos de gran diámetro. En ellos, la tasa de rechazos inmunes es

del 50-70%; su manejo es más dificultoso y la terapia inmunomoduladora cobra especial interés.

Se han ensayado diversos sistemas para aumentar la supervivencia en estos casos, como usar la zona central, la mejor ópticamente, la menos cargada antigénicamente (cél. de Langerhans, etc.) y la más alejada de los vasos limbares. Otros han tenido interés experimental pero poco clínicamente. Tan solo comentaremos el tema del estudio de compatibilidad entre los antígenos HLA y del grupo sanguíneo ABO, con resultados no coincidentes dependiendo de la heterogeneidad de la población estudiada y del tratamiento previo realizado, por lo que actualmente no lo usamos más que en algunos casos, utilizando las nuevas estrategias de tipaje y facilitado por los estudios que ya realizan las coordinadoras de trasplante en las multiextracciones de órganos.

Mayor interés tiene, a nuestro juicio, los avances en la inmunomodulación aplicados al receptor del trasplante (Figura 5).

A nivel tópico, los corticoides asociados o no a ciclosporina A son los fármacos de elección. Los esteroides, a pesar de su actuación no específica y a sus conocidos efectos secundarios, son los más eficaces, y por ello los utilizamos durante las primeras semanas y los disminuimos hasta dosis bien toleradas. La ciclosporina A sin alcohol y formulada a partir de la solución oral nos ha sido útil en casos seleccionados.

A nivel sistémico empleamos los corticoides intraoperatoriamente, y luego a dosis variables según los usos solos o asociados a otros inmunomoduladores. Normalmente utilizamos la ciclosporina A desde 1 día antes de la intervención, y controlamos la dosis según los niveles de ciclosporinemia monoclonal en sangre. Con menos frecuencia el Micofenolato Mofetil a dosis de 1 gr/12 h., pues posee un mecanismo de acción diferente a la ciclosporina y cuando se asocian producen un interesante sinergismo entre los 2 fármacos. El Sirolimus o Rapamicina a dosis de 2 mg/día en dosis única también ha mostrado en algunos casos su eficacia.

La inmunomodulación tiene como objeto asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. No existe un fármaco inmunomodulador que pueda aplicarse de forma general e indiscriminada en todos los pacientes; todos tienen ventajas e inconvenientes tanto por sí mismos como por las características del paciente o de la situación clínica en que van a ser empleados (Tabla 2).

En nuestro servicio utilizamos ciclosporina A 4-6 mg/kg/12 horas por vía oral, iniciando la primera dosis la noche anterior a realizar el trasplante de córnea o Tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/12 horas por vía oral y separada de la ingesta de alimentos, y los asociamos a corticoides (250 mg de metilprednisolona endovenosa intraoperatoriamente, y luego iniciamos las dosis orales de 0.25-1 mg/kg/día, para ir las disminuyendo los primeros meses hasta los 5 o máximo 10 mg al día).

Ante casos hiperinmunizados o si necesitamos disminuir al máximo el riesgo de rechazo, podemos asociar el Mofetil Micofenolato 0.75-1 gr/12 horas con estómago vacío o el Sirolimus 2 mg/día.

En alguna ocasión, por ejemplo ante un paciente diabético insulino dependiente y con afectación renal importante, en que los esteroides y los inhibidores de la calcineurina (CyA y Tacrolimus) nos descompensaban aún más su patología sistémica, hemos utilizado el Sirolimus como único inmunomodulador con buenos resultados.

- **Esteroides:** 250 mg metilprednisolona (Urbason soluble) intraoperatoriamente; dosis orales decrecientes de prednisona o metilprednisolona (Dacortin, Urbason) 0.25-1 mg/kg/día hasta 5 o máximo 10 mg/día.
- **Ciclosporina A** (Sandimum neoral) 4-6 mg/kg/12h ó Tacrolimus (Prograf) 0.05-0.1 mg/kg/12h + Dosis pequeñas de esteroides
- **Micofenolato mofetil** (CellCept) 1 gr/12 h
- **Sirolimus** (Rapamicina) (Rapamune) 2 mg/24 h

Valorar riesgo / beneficio; Sospecha clínica. Detección precoz

**Tabla 2.**  
*Transplante de córnea de alto riesgo*

	1er mes	1-3 mes	>6 meses	>12 meses	Muestra
CyA	250-350	150-300	100-200	100-150	Sangre
Tacrolimus	10-20	10-15	8-12	5-10	Sangre
MMF	3-7	2-5	1-4	1-4	Plasma
Sirolimus	15-25	10-20	10-20	5-15	Sangre

- Relación respuesta farmacológica/concentración fármaco lugar de acción
- Niveles infraterapéuticos: riesgo sin beneficio.

**Tabla 3.**  
*Transplante de córnea. Monitorización*

La utilidad de determinar las concentraciones sanguíneas (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus) o plasmáticas (micofenolato mofetilo) de los inmunosupresores se basa en que su efecto depende de las concentraciones del medicamento en su lugar de acción (generalmente enzimas intralinfocitarias)

y a que, al mismo tiempo, éstas dependen más de las concentraciones de los fármacos en sangre que de las dosis administradas. La monitorización farmacocinética es necesaria para individualizar el tratamiento inmunosupresor con el doble objetivo de mejorar la eficacia y evitar toxicidad (Tabla 3).