



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DEL
RECHAZO Y RETRASPLANTE CORNEAL EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE EL
PERIODO DEL 2009 AL 2019

PRESENTADO POR

JESUS FRANCISCO MATICORENA QUEVEDO

ASESOR

CARLOS SOTO LINARES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2021



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DEL
RECHAZO Y RETRASPLANTE CORNEAL EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE EL
PERIODO DEL 2009 AL 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

**PRESENTADO POR
JESUS FRANCISCO MATICORENA QUEVEDO**

**ASESOR
DR CARLOS SOTO LINARES**

**LIMA, PERÚ
2021**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	
Índice	
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	19
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Tipos y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La córnea humana es un tejido altamente especializado, avascular y ricamente innervado cuya función principal es ser la primera barrera en el ojo para transmitir la luz hacia la retina y, de ésta manera, permitir la formación de la imagen. En ese sentido, las dos terceras partes del poder dióptrico del ojo humano se debe al tejido corneal y a la transparencia del mismo (1).

Existen múltiples afecciones, tanto congénitas como adquiridas, que pueden disminuir la transparencia corneal y ocasionar un demérito en la función visual. A nivel global, la opacidad corneal es la cuarta causa de ceguera bilateral y afecta de 4 a 8 millones de personas, de las cuáles el 90% se encuentran en países en vías de desarrollo (2). En Perú por ejemplo, según el estudio de Wong et al. las opacidades corneales representan una de las 4 principales causas de ceguera bilateral en áreas urbano marginales y rurales (3). En este sentido, desde hace más de 100 años se realiza la queratoplastía penetrante a nivel mundial, la cual consiste en sustituir el tejido corneal opaco y enfermo, por un injerto corneal de donante cadavérico, el cual, gracias al privilegio inmunológico del ojo, supone en la gran mayoría de casos una rehabilitación visual exitosa (1).

El trasplante corneal total, o queratoplastía penetrante es el trasplante de tejido humano más realizado a nivel mundial y consiste el cambio de todo el espesor corneal, el cual se encuentra con una opacidad severa o una alteración importante de su forma (1). Sin embargo, existen diversos tipos de transplantes corneales en dónde se intercambia sólo algunas capas o estratos de la córnea a nivel anterior o posterior, los cuales se denominan queratoplastías lamelares (1). En el mundo, la prevalencia de queratoplastías penetrantes varía mucho respecto al país de origen. Sólo en Estados Unidos se ha reportado hasta 68 000 cirugías de injertos corneales en el 2019, de las cuales 17 409 fueron queratoplastías penetrantes (4). En Australia, el reporte del 2018 del registro de injertos corneales señala que desde el año 1985 se han realizado más de 30 000 trasplantes corneales, de los cuales 24

827 corresponden a queratoplastías penetrantes (5). En Perú, son escasos los estudios epidemiológicos publicados. En el instituto de ojos OftalmoSalud de Lima, se realizaron 52 queratoplastías penetrantes en un periodo de 7 años (6). En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), se realizaron 190 queratoplastías penetrantes en el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2012 (7).

A nivel mundial, las principales indicaciones de esta cirugía han variado con el tiempo y varían también según el país de origen y el desarrollo socioeconómico. Así, en la Asociación de Banco de ojos de América hasta el 2005 la queratopatía bullosa postquirúrgica fue la principal causa de trasplante corneal, seguido de degeneraciones corneales (4). Para el año 2014, la distrofia endotelial de Fuchs pasó a ser la primera causa de trasplantes (8). Sin embargo, el rechazo al trasplante corneal se mantiene entre las primeras 3 o 4 causas de queratoplastía penetrante en todas las series siendo, inclusive, la indicación principal en muchos hospitales (8) (9) (10). En el Perú, se ha descrito que en el HNERM, el rechazo al botón corneal es la segunda causa de queratoplastía penetrante, por detrás de la queratopatía bulosa (7) y en el Instituto OftalmoSalud fue la tercera causa, con similares porcentajes (6).

A pesar de que el trasplante corneal es el trasplante de tejido más exitoso (9), el rechazo al injerto donado aún representa una problemática que no está del todo entendida. La falla al trasplante corneal puede ser primaria o secundaria (11). La primaria se define como un edema irreversible en el injerto corneal donado que sucede en el postoperatorio inmediato (12) el cual se presume se debe a una falla del endotelio corneal trasplantado o secundario a trauma o contaminación del tejido durante su obtención, almacenamiento o en el acto quirúrgico (11). A diferencia de éste, la falla al injerto secundaria se define como un cambio irreversible del injerto que no permite la recuperación funcional de la visión tras al menos dos semanas de haber estado claro (13) . En la mayoría de veces es debido a un mecanismo inmunológico pero también se asocia a complicaciones crónicas como el desarrollo de glaucoma secundario (11).

La tasa de rechazo del injerto corneal en una queratoplastía penetrante varía mucho según varios factores como la indicación por la cuál se llevo a cabo la cirugía, las características del injerto donado, la presencia de complicaciones intra o post operatorias, las comorbilidades del paciente y también la experiencia del centro trasplantador, entre otros (8). En pacientes de bajo riesgo se han reportado tasas de rechazo al injerto corneal de 5% (11). Por ejemplo, una de las principales indicaciones de queratoplastía penetrante con mayor éxito es el queratocono, en la cual se describen tasas de rechazo menores al 10% con seguimiento de hasta más de 20 años (14) (15). Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, esta tasa de falla al injerto corneal puede ser tan elevada como 70% (16). Los factores asociados al rechazo del injerto corneal son la edad menor de 40 años del receptor (17), la vascularización de la cornea receptora (18) (19), injerto corneal con diámetro largo, suturas corneales sueltas, densidad endotelial por debajo de 2000 células por mm², entre otros (9).

En nuestro país, este tipo de cirugía es aún poco realizada por diversos motivos entre los que destacan la poca disponibilidad de córneas donantes. Por otro lado, a la fecha no existen publicaciones que describan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastías penetrantes que hayan sufrido una falla al injerto donado, con la necesidad posterior o no de un retrasplante. Es importante conocer la experiencia y realidad de nuestro entorno ya que esta problemática genera la necesidad de una nueva intervención quirúrgica y empleo de recursos médicos y económicos que, entre otras consecuencias, prolongan el tiempo de espera de otros pacientes para recibir el tejido corneal.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastía penetrante que han sufrido una falla del injerto donado y han tenido que ser re trasplantados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general:

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastías penetrantes que hayan sufrido un rechazo corneal y la necesidad posterior de un re trasplante durante el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2019 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú.

Objetivos específicos:

Calcular la tasa de falla al injerto corneal en los pacientes post operados de queratoplastía penetrante durante el periodo de estudio.

Determinar las características clínicas de los pacientes re trasplantados por rechazo corneal durante el periodo de estudio.

Determinar las características sociodemográficas de los pacientes re trasplantados por rechazo corneal durante el periodo de estudio.

Identificar los factores asociados a la falla al injerto corneal en los pacientes post operados de queratoplastía penetrante durante el periodo de estudio.

1.4 Justificación:

A pesar que se sabe cuales son las condiciones más relacionadas al rechazo y falla del injerto corneal en la literatura mundial, a la fecha, no existen estudios en la población peruana que hayan identificados las características de los pacientes y los factores asociados a un re trasplante corneal por lo cual el objetivo de investigación es pertinente. Además, como ya se ha establecido en un estudio previo, la segunda indicación de una queratoplastía penetrante en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es la falla al injerto corneal primario. Por este motivo, los objetivos generales y específicos de la investigación son relevantes y de interés al público, tanto al usuario interno (profesionales de la salud), como al usuario externo (pacientes).

La trascendencia del estudio radica en que las evidencias que se generen significarían el inicio de futuras investigaciones y un mejor entendimiento de la patología en mención en la población peruana. De esta manera, se podría dar pie a estudios prospectivos y experimentales con mayor nivel de evidencia para la mejora en la atención del paciente que va a ser sometido a una queratoplastía penetrante, desde el manejo con diversos fármacos descritos en la literatura y la selección del paciente previa, hasta las precauciones intra y, sobretodo, post operatorias. En ese sentido, se podrían adecuar los protocolos relacionados a los procedimientos que se cumplen para la inclusión del paciente en la lista de espera del banco de tejido ocular, el proceso del trasplante corneal y el seguimiento a largo plazo del receptor.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Este estudio de investigación es viable por su carácter retrospectivo y observacional en el que se pretende conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastías penetrantes que hayan sufrido rechazo corneal en el periodo mencionado.

Además, es factible porque cuenta con la aprobación del jefe de servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y se cuenta con los datos estadísticos y el registro de los pacientes incluidos en el periodo de tiempo mencionado. Por este motivo, se cuenta con un registro detallado con las variables a ser usadas de cada uno de los pacientes sometidos a queratoplastías penetrantes en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2019.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El trasplante corneal en la historia de la humanidad tiene sus inicios con Von Hippel, quien en 1886 recambió la córnea enferma de un paciente por la de un tejido corneal transparente de un conejo (20).

Posteriormente, se describe que Fuchs realizó el primer trasplante lamelar, sin embargo, debido a los pobres resultados visuales éste no fue aceptado por la comunidad científica (21).

Fue hasta 1906 dónde la mayoría de los autores coinciden que se realizó el primer trasplante corneal exitoso documentado, el cuál fue realizado por Eduard Konrad Zirm. Se describe que el tejido corneal donado perteneció a un niño de 11 años a quien se le hizo una enucleación terapéutica por un trauma ocular abierto (22).

Asímismo, el primer registro científico de rechazo al injerto trasplantado data de 1948 por Paufigue et al. quienes describieron una opacificación del injerto corneal tras un periodo de transparencia (23).

En los últimos 80 años, los avances en el conocimiento de la fisiología corneal, la instrumentación quirúrgica incluyendo microscopios y tipos de sutura y el mejor entendimiento de la superficie ocular han permitido una evolución exponencial del trasplante corneal en sus diversas técnicas (11).

Las indicaciones por la cual se realiza una queratoplastía varían según cada centro hospitalario, inclusive del mismo país. Un estudio retrospectivo realizado por Sony et al. en India mostró que, en un periodo de 7 años, se realizaron 2022 queratoplastías penetrantes de las cuales la principal indicación fue cicatriz o leucoma corneal (38%), queratitis infecciosa (28.3%) y falla al injerto corneal (11.5%) (24).

Otro artículo de revisión realizado por Bigan et al. en el 2018 en el cuál analizó los datos electrónicos de los trasplantes corneales realizados en Francia mostró que en un periodo de 12 años se hicieron 34 187 queratoplastías penetrantes, siendo la queratopatía bulosa (24.3%) la principal indicación (25).

Según el reporte de la Asociación de Banco de Ojos de América, la falla al injerto corneal es la principal causa de queratoplastía penetrante en Estados Unidos, constituyendo el 18.3% de todas las queratoplastías penetrantes del año 2018, lo cual constituye un incremento significativo con respecto al año 2011 (11.8%) (26).

En latinoamérica, Galvis et al. en el año 2013 describieron como principales indicaciones la queratopatía bulosa (34.6%), leucoma (15.7%), queratitis infecciosa activa (14.4%), el queratocono (12.7%) y la falla al injerto (7.7%) en un estudio retrospectivo de 450 queratoplastías realizadas entre en 2004 y 2011 en un centro de referencia en Colombia (27).

Sin embargo, otro estudio transversal de fuente secundaria (historia clínica electrónica) realizado por Barraquer et al. en el mismo país durante el periodo del 2010 al 2018, describió como primera causa de los 632 trasplantes corneales realizados a la ectasia corneal o queratocono (38.2%), seguido de queratopatía bulosa (20.8%) y rechazo al injerto (17.7%) (28).

La causa más común de falla al injerto corneal que requiere otra intervención es el rechazo alógeno, el cual se ha descrito que puede presentarse en el 18 – 21% de los pacientes en alguna etapa post trasplante según un artículo de revisión publicado este año por Mahabadi et al. (29).

Rahman et al. reportaron, en un estudio retrospectivo en dónde se analizaron 263 queratoplastías penetrantes realizadas en un hospital de Inglaterra, que hubo una incidencia de 21% de al menos 01 episodio de rechazo corneal, de los cuales el 7.4% terminó en falla al injerto corneal requiriendo un retrasplante (30).

En un estudio Mexicano publicado en el 2020 y realizado en un hospital pediátrico, Velasquez- Monson et al. describieron que el 54% de los pacientes hizo algún grado de rechazo corneal, de los cuales el 80% resolvieron con tratamiento médico. Sin embargo, el 55% de los pacientes a los 5 años de seguimiento ya había presentado falla definitiva al injerto corneal (31).

Por otro lado, la falla al injerto corneal puede dividirse en primaria o secundaria y sus mecanismo son totalmente distintos. La tasa de falla al injerto primario es muy poco frecuente y se debe, en gran parte de los casos, a contaminación microbiológica del injerto. De esta forma, en el último reporte del Registro de Injertos Corneales de Australia, de los 33 920 trasplantes realizados hasta el 2018, se han reportado 181 casos (0.8%) de falla al injerto primario en pacientes operados de queratoplastías penetrantes (5).

De la misma forma, un estudio observacional analítico publicado en el 2017 por Cruz et al. en un servicio de referencia de trasplante corneal que evaluó todas las queratoplastías realizadas en un hospital de Brasil durante 4 años, se identificó un 0.78% de falla al injerto primario (32). Es importante mencionar que dentro de las causas infecciosas para este fallo primario, la contaminación del injerto corneal, sobretodo por agente fúngicos, es la principal causa hallada en los cultivos del anillo corneo-escleral del donante cadavérico (33).

La falla al injerto secundario es mucho más prevalente y su presentación depende de muchos factores de riesgo que han sido identificados en diversos estudios. Por ejemplo, uno de los estudios más relevantes para la identificación de factores de riesgo fue *The Collaborative Corneal Transplantation Studies*, estudio prospectivo con seguimiento de hasta 5 años realizado por Maguire et al. Se identificó que el rechazo corneal tras una queratoplastía penetrante en pacientes con antecedente de quemaduras químicas era del 63%, y fue este grupo de pacientes el de mayor riesgo (17).

Por otro lado, un estudio japonés en donde evaluaron 509 queratoplastías realizadas entre 1998 y 2014 mostró que el 27.5% hizo falla al injerto. La tasa de supervivencia global fue de 60.4% y en queratocono y otras distrofias corneales fue

tan alta como 100%, sin embargo, en otras patologías como la queratopatía bulosa fue de 51.7%. Por último, es importante mencionar que el 100% de los pacientes re trasplantados 3 o más veces presentaron falla al injerto secundaria (34).

Un ensayo clínico doble ciego y prospectivo publicado en el 2015 por Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group et al. evaluó a 1090 pacientes en varios centros trasplantadores en el cual no incluyeron pacientes con ectasias corneales, debido a que es conocido la baja tasa de rechazo al tejido corneal que presentan, se demostró que la falla al injerto ocurrió en el 21% de los pacientes (35).

En Canadá, un estudio retrospectivo de un periodo de 11 años realizado por Sheldon et al., reportó que la primera indicación de queratoplastía penetrante en un hospital de referencia entre los años 1995 y 2005 fue la falla al injerto corneal previa (21%) en 4156 queratoplastías realizadas (36).

Así mismo, Benson et al. en otro estudio observacional retrospectivo del mismo país evaluó 1181 queratoplastías penetrantes entre los años 2000 a 2015. Se identificó que de las 1193 queratoplastías penetrantes realizadas, la falla al injerto fue la segunda indicación de trasplante (22%) tras el queratocono (23%). Es importante recalcar que este estudio incluyó pacientes pediátricos (37).

Las queratoplastías penetrantes terapéuticas por queratitis microbianas tienen un peor pronóstico, debido, entre otras cosas, al gran componente inflamatorio presente. Chareerjee et al. identificó en un estudio realizado en India publicado en el 2020 que el 60.7% de los pacientes a los cuales se le realizó una queratoplastía penetrante terapéutica tuvo una falla al injerto, e inclusive el 8.3% de los pacientes terminaron en evisceración (38).

Esto contrasta con lo encontrado por Sony et al. en el norte del mismo país, en donde sólo el 11.5% de las queratoplastías ópticas electivas tuvo falla al injerto corneal en una investigación retrospectiva de un periodo de 7 años en donde se evaluaron 2020 queratoplastías penetrantes (24).

Claesson et al. identificó que el 29% de los 1406 trasplantes corneales tuvo indicación de retrasplante en Suecia. Dicho estudio prospectivo tuvo un periodo de tiempo de 7 años, con seguimiento mínimo de 2 años (39).

Esto se asemeja a lo encontrado por Raman et al. en el Reino Unido, en dónde encontraron que el 21% de los pacientes hizo al menos un episodio de rechazo endotelial, con una tasa final de falla al injerto corneal de 18% en 203 queratoplastías realizadas en un periodo de 4 años (30).

Otro estudio retrospectivo de un periodo de 10 años realizado por Al-Yousuf et al. en el Reino Unido identificó que, de los 784 queratoplastías realizadas, el 40.9% de los pacientes tuvo falla al injerto y tuvo que ser reoperado. La causa principal fue por falla endotelial del injerto trasplantado (9).

En paciente pediátricos, un estudio del Wills Eye Hospital de Estados Unidos publicado en el año 2020 mostró que el 24% de los pacientes trasplantados hizo una falla al injerto corneal . En este estudio también se evidenció que algunas entidades hacen más rechazo que otras, ya que los pacientes con esclerocórnea tuvieron un rechazo del 100% (40).

Por otro lado, un estudio Mexicano retrospectivo realizado por Velazquéz-Monson et al. evaluó las queratoplastías realizadas en un periodo de estudio de 15 años, y demostró que el 55% de los pacientes de un hospital pediátrico hizo falla al injerto corneal (31).

Con respecto a datos de carácter nacional, un estudio realizado por Bigan et al. se analizaron los registros de los 46 658 trasplantes corneales realizados en Francia. El 13.5% de las queratoplastías realizadas fue por retrasplante corneal, representando así la cuarta indicación durante el periodo de 12 años analizado (25).

En Latinoamérica, un estudio observacional retrospectivo que evaluó todos los trasplantes corneales realizados durante un periodo de 4 años en un hospital de

referencia de Brasil, identificó que de las 258 queratoplastías, el 9.9% de los pacientes tuvo un trasplante por falla al injerto tardía (32).

Por otro lado, Barraquer et al. describieron que el 17.7% de las queratoplastías realizadas en un Instituto oftalmológico de referencia en Colombia fueron debido a rechazo y falla al trasplante corneal previo (28).

2.2 Bases teóricas

Rechazo al injerto corneal

El rechazo corneal se define como la reacción inmunológica que permite que el injerto corneal donado se vuelva edematoso y muestre signos inflamatorios como la línea de rechazo endotelial, infiltrados, precipitados queráticos e inflamación del segmento anterior. Un episodio de rechazo resulta en disminución de la transparencia, la cual puede ser reversible, del injerto debido a pérdida de células endoteliales, las cuáles son fundamentales para dicha función (29). Se sabe que alrededor del 30% de las córneas trasplantadas experimentarán un episodio de rechazo inmune y, de éstas, el 30% podría tener una falla definitiva del injerto corneal (41).

Falla al injerto corneal

Como ya se mencionó, un episodio de rechazo corneal no siempre significa la falla y consiguiente pérdida del injerto corneal trasplantado, ya que el manejo con agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores puede revertir dicha situación si esta se trata de manera temprana y agresiva. De esta manera, la falla al injerto corneal es la pérdida irreversible de la transparencia del tejido corneal donado en la evaluación clínica en la lámpara de hendidura. El grupo de investigación del *Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS) ha definido la falla al injerto corneal secundario cuando dicho cambio del botón corneal trasplantado se presenta tras 2 semanas de haber estado claro y se mantiene por al menos 3 meses consecutivos, requiriendo así un nuevo injerto corneal (18). La falla al injerto corneal puede ser debido a un mecanismo inmune o no, siendo el primero el principal factor causal de más de la mitad de los casos (42). Otras causas de falla son: glaucoma, infecciones no virales, infecciones virales herpéticas, falla de células endoteliales, entre otros. Inclusive, muchas veces la causa de falla al injerto no se logra determinar (43). Como ya se ha mostrado, las tasas de falla al injerto radican entre 2.3% a más del 60%, y esto varía y depende de muchos factores involucrados (41).

Diagnóstico de rechazo y falla al injerto corneal

El diagnóstico de un episodio de rechazo y falla al injerto corneal se diagnostica tempranamente con algunos signos clínicos como: dilatación y trasudación de vasos, infiltrados corneales subepiteliales, precipitados endoteliales, línea de rechazo epitelial, línea de rechazo endotelial (*Khododoust*), neovascularización, hipertensión ocular, entre otros. Es importante que el paciente sea controlado de manera periódica y cercana y, sobretodo, es fundamental la educación acerca de síntomas como enrojecimiento del ojo, fotofobia y disminución de la agudeza visual para descartar un episodio de rechazo al injerto que puede conllevar a una falla del injerto corneal (1, 11).

Factores asociados al rechazo y falla al injerto corneal

Se han identificado distintos factores de riesgo, sin embargo, el principal factor que predice si un paciente sometido a una queratoplastía penetrante va a hacer una falla al injerto es la indicación pre operatoria del trasplante, siendo las ectasias corneales las indicaciones con mayor éxito en la mayoría de series (44).

Con respecto a las características del donador, la incompatibilidad ABO y HLA han sido asociadas al rechazo y falla del injerto en el *Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS) (17). Otros factores asociados al donante como el método de preservación o la causa de muerte no estuvieron relacionados en dicho estudio.

Los factores de riesgo asociados al receptor que se han descrito son el antecedente de glaucoma previo, sobretodo si presentan cirugías previas para la disminución de la presión intraocular (45) (46), la edad menor de 40 años, la presencia de enfermedades preexistentes como uveítis, dermatitis atópica, queratitis herpética, entre otras (43). Por otro lado, la presencia de sinequias anteriores, es decir, el contacto anómalo entre el endotelio corneal y el iris, es un factor de riesgo identificado ya que genera inflamación crónica y aumento de la presión intraocular (11).

Además, la experiencia del cirujano juega un rol importante. Williams et al. comprobaron que los oftalmólogos con más de 500 queratoplastías realizadas tienen una menor tasa de rechazo según el reporte de injertos corneales de Australia del año 2018 (5).

El antecedente de herpes ocular, neovascularización corneal, infección o inflamación activa de cualquier tipo en el globo ocular y la enfermedad de superficie como el déficit de células limbares representa un mayor riesgo en los pacientes que serán sometidos a una queratoplastía penetrante (11, 39, 47, 48). Es importante mencionar que, de éstos, la vascularización corneal es el principal factor de riesgo asociado a rechazo alógeno (19, 43).

El antecedente de rechazo y falla al injerto previo es también muy importante. Una revisión sistemática demostró que una segunda queratoplastía penetrante tiene un sobrevida de 67% y 47% a los 2 y 5 años, respectivamente. Por último, Yildiz et al. evaluaron 229 queratoplastías penetrantes realizadas por el servicio de Córnea del instituto oftalmológico Wills Eye y demostró que la supervivencia del segundo injerto al 5to año fue de 69%, comparado con la supervivencia de uno tercer o más injerto que fue de 49% (49).

Manejo y prevención del rechazo y falla al injerto corneal

La mejor estrategia de prevención es una adecuada selección del paciente que se va a someter a una queratoplastia penetrante. Sin embargo, en la actualidad se usan diversos fármacos para aumentar las chances de sobrevida del injerto en pacientes de alto riesgo. La piedra angular en la prevención y tratamiento de esta entidad es la inmunosupresión con corticoesteroides. Su uso tópico es clave ya que el 50% de los episodios de rechazo corneal responden a la terapia tópica con esteroides (41), sin embargo, su uso periocular (por ejemplo: subconjuntival) y sistémico (vía oral o endovenosa) se ha descrito como alternativa en casos refractarios.

Por otro lado, en pacientes de alto riesgo se emplean bloqueadores de la calcineurina como la Ciclosporina A de forma sistémica y tópica. Su función es modular el funcionamiento de las células T e inhibir la vía de la Interleuquina 2 (IL-2). El Tacrolimus tiene un mecanismo de acción similar con menores efectos adversos y su uso también se ha probado de manera tópica en pacientes de alto riesgo (43).

El uso de sistémico Micofenolato Mofetil, cuyo mecanismo de acción principal es inhibir selectivamente la función de células T y B, es ampliamente conocido en estudios en ensayos clínicos prospectivos y randomizados (43), y es un agente terapéutico ampliamente empleado por el servicio de córnea del HNERM por su eficacia, seguridad y tolerancia en pacientes de alto riesgo de falla al injerto.

Los anticuerpos monoclonales en contra del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo: Bevacizumab) han sido empleados para disminuir la neovascularización de la córnea receptora, y de esta manera, aumentar las probabilidades de supervivencia del injerto corneal. La aplicación de estos fármacos ha sido realizada de forma subconjuntival, perilimbar e intraestromal (43).

2.3 Definición de términos básicos

Cornea

Tejido transparente, avascular y ricamente innervado que se sitúa en la cara anterior del globo ocular y tiene como función principal otorgarle la mayor parte del poder refractivo al ojo humano.

Queratoplastia

Procedimiento quirúrgico en el cuál se reemplaza el tejido corneal enfermo o anormal del paciente, por un tejido corneal de un donador sano. Se le conoce también como trasplante corneal y puede abarcar el reemplazo de todo el espesor corneal (queratoplastia penetrante) o de espesor parcial (queratoplastia lamelar).

Queratoplastia óptica

Trasplante corneal en el que se busca establecer un eje visual claro, minimizando el error refractivo del paciente para la rehabilitación de la visión.

Queratoplastia tectónica

Trasplante corneal cuyo fin es conservar la anatomía y el soporte del globo ocular en caso de *melting* corneal o perforación.

Queratoplastia terapéutica

Trasplante corneal que se realiza para remover la porción afectada de la córnea en el paciente en casos de queratitis recalcitrante. De esta manera, el objetivo principal es erradicar la infección o el proceso inflamatorio.

Queratoplastia Cosmética

Trasplante corneal que se ha descrito como una alternativa, actualmente en desuso, en pacientes con pobre pronóstico visual, que tienen cicatrices o depósitos corneales.

Rechazo al injerto

Condición en la cuál el injerto corneal donado se vuelve edematoso y pierde su transparencia debido a una reacción inmunológica que puede desencadenar una pérdida definitiva del injerto.

Falla al injerto primaria

Condición en la cual el injerto corneal donado en una queratoplastia pierde de manera permanente su transparencia en el periodo post operatorio inmediato.

Falla al injerto secundaria

Condición en la cual el tejido corneal donado en una queratoplastia pierde de manera permanente su transparencia, luego de un periodo de al menos 2 semanas de haber permanecido claro, durante un tiempo mayor a 3 meses por lo cual requiere una reintervención quirúrgica.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Existen factores clínicos y epidemiológicos asociados al rechazo y falla al injerto corneal en los pacientes post operados de queratoplastias penetrantes en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2019.

Hipótesis Específica (1)

La tasa global de falla al injerto corneal en pacientes operados de queratoplastías penetrantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es alrededor del 20%, representando una de las principales indicaciones de trasplante corneal.

Hipótesis Específica (2)

El principal factor asociado a la falla de la queratoplastía penetrante es la neovascularización del lecho corneal receptor.

Hipótesis Específica (3)

El antecedente de falla al injerto previo, los procesos infecciosos/inflamatorios activos, las complicaciones intraoperatorias y la edad del paciente son factores asociados a la falla al botón corneal donado en pacientes post operados de queratoplastías penetrantes.

Hipótesis Específica (4)

La tasa de rechazo y falla al injerto corneal en las ectasias corneales como el queratocono es baja comparada con otro tipo de indicaciones de queratoplastías penetrantes.

Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la realización de la queratoplastia	Cuantitativa	Años de vida	De razón	-18 a 100 años	Historia clínica
				De intervalo	-18 a 30 años -31 a 45 años -46 a 70 años ->70 años	
Sexo	Condición biológica que distingue el macho de la hembra	Cualitativa	Género del sujeto	Nominal	-Hombre -Mujer	Historia clínica
Residencia	Departamento donde vive el sujeto	Cualitativa	Área de procedencia	Nominal	-Urbano -Rural	Historia clínica
Ocupación	Profesión u oficio a lo que se dedica la persona	Cualitativa	Perfil ocupacional	Nominal	-Estudiante -Ama de casa -Profesional a tiempo completo -Pensionista -Otro	Historia clínica
Escolaridad	Nivel académico máximo alcanzado	Cualitativa	Grado aprobado	Nominal	-Analfabeto(a) -Primaria -Secundaria -Superior no universitario -Superior universitario	Historia clínica
Indicación de queratoplastia penetrante	Patología de base por lo cual se indicó el trasplante corneal	Cualitativa	Etiología que originó cambio significativo en el tejido corneal y deteriora la agudeza visual	Nominal	-Falla al injerto -Leucoma -Ectasia corneal (queratocono) -Queratopatía bulosa -Distrofia de Fuchs -Otros	Historia clínica
Tipo de queratoplastia penetrante	Razón por la cual se realizó el trasplante corneal	Cualitativa	Objetivo del trasplante	Nominal	-Óptica -Terapéutica -Tectónica -Cosmética	Historia clínica
Neovascularización corneal (NV)	Presencia de neovasos anómalos y aberrantes en la córnea previo al trasplante	Cualitativa	Presencia de Pannus corneal	Ordinal	-NV en 1 cuadrante -NV en 2 cuadrantes -NV en 3 cuadrantes -NV en los cuatro cuadrantes	Historia clínica
Inflamación/Infección ocular activa	Presencia de evento infeccioso o inflamatorio al momento de la queratoplastia	Cualitativa	Queratoplastia de emergencia	Nominal	-Queratitis superficial -Úlcera corneal perforada -Hipópion -Tyndall positivo -Flare positivo	Historia clínica
Origen del injerto corneal	Procedencia del botón corneal del donante	Cualitativa	Extracción del injerto corneal realizado en el mismo hospital o la morgue	Nominal	-Donante multiorgánico -Donante de la morgue	Historia clínica / cuaderno de cirugías
Tiempo de extracción del injerto donante a cirugía	Tiempo que transcurre desde que se extrae la córnea donante en el cadáver hasta que se realiza la queratoplastia penetrante en sala de operaciones	Cuantitativa	Tiempo en horas	De intervalo	-Menos de 24 horas -De 24 a 72 horas -De 73 a 96 horas ->97 horas	Historia clínica / cuaderno de cirugías

Cirugías oculares previa	Antecedente de procedimientos quirúrgicos oftalmológicos previos a la queratoplastia	Cualitativa	Antecedente de cirugía ocular	Nominal dicotómica	-Si -No	Historia clínica
Glaucoma	Neuropatía óptica progresiva e irreversible que resulta en defectos del campo visual característicos, cuyo principal factor de riesgo en la hipertensión ocular	Cualitativa	Antecedente de uso de medicamentos o cirugías para disminuir la presión intraocular	Nominal dicotómica	-Si -No	Historia clínica
				Nominal	-Uso de hipotensores oculares -Cirugías filtrantes previas -Implantes de dispositivos de drenaje previos	
Falla al injerto corneal	Pérdida de la transparencia definitiva del injerto corneal donado por al menos 3 meses consecutivos y tras 2 semanas de haber permanecido claro	Cualitativa	Episodio de rechazo corneal que no responde a terapia médica	Nominal dicotómica	-Si -No	Historia clínica
				Nominal	-Falla primaria -Falla secundaria	
Complicaciones intraoperatorias	Eventualidades que sucitan en el acto operatorio	Cualitativa	Desarrollo de la cirugía distinto al planificado	Nominal dicotómica	-Si -No	Historia clínica y cuaderno de cirugías
				Nominal	-Hemorragia retrobulbar -Hemorragia coroidea -Prolapso del vítreo -Otros	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Estudio epidemiológico de carácter observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal a partir de los pacientes sometidos a queratoplastias penetrantes en la unidad de córnea del servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de Lima, Perú. Estudio a partir de fuentes secundarias, empleando las historias clínicas de los pacientes operados en el periodo de tiempo de enero del 2009 a diciembre 2019.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Constituido por toda la población de pacientes sometidos a queratoplastia penetrante, incluyendo queratoplastias ópticas, terapéuticas y tectónicas, en el servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de estudio.

Población de estudio

La población de estudio corresponde a 478 pacientes operados de queratoplastias penetrantes durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2019 en la unidad de córnea del servicio de oftalmología del HNERM.

Tamaño de la muestra

Estudio de carácter censal donde se incluye todos los pacientes operados de queratoplastias penetrantes en el periodo de tiempo indicado.

Muestreo o selección de la muestra

Muestreo de tipo no probabilístico, ya que se incluyeron de manera continua a los participantes. La muestra representa a toda la población de pacientes operados de queratoplastias penetrantes durante el periodo de tiempo indicado en el servicio de oftalmología del HNERM.

Criterios de selección

-Pacientes operados de queratoplastia penetrante en el HNERM durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2019.

Criterios de inclusión

-Pacientes cuyos antecedentes patológicos, características clínicas y demográficas y demás variables consideradas se encuentren de manera clara en la historia clínica.

-Individuos de todas las edades y ambos sexos.

Criterios de exclusión

-Se excluyeron pacientes que presentaron información incompleta en la ficha de recolección de datos.

-Pacientes sometidos a otros tipos de trasplante corneal que no sea queratoplastia penetrante como queratoplastia lamelar anterior profunda, queratoplastia endotelial, etc.

-Pacientes sometidos a queratoplastias penetrantes en otros establecimientos de salud, que realizaron sus controles post operatorios en el HNERM.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó de manera retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica de los pacientes operados de queratoplastia penetrante en el HNERM. Se revisó minuciosamente los expedientes clínicos y se consignaron las variables de interés en una ficha de recolección de datos estructurada y previamente diseñada sistematizar la información y lograr los objetivos del estudio (Anexo).

Instrumentos de recolección y medición de variables

Las variables sociodemográficas analizadas fueron edad, sexo, escolaridad, ocupación y lugar de residencia. Las variables clínicas relacionadas fueron

indicación y tipo de queratoplastia penetrante, antecedentes de cirugías oculares, glaucoma o falla previa al injerto corneal, presencia de neovascularización, inflamación o infección corneal al momento de la queratoplastia y complicaciones intraoperatorias del procedimiento en mención.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos de la hoja de evaluación fueron procesados en el software Microsoft Excel y analizados con el paquete estadístico STATA v12 (College Station, Texas). Se utilizó frecuencias relativas y absolutas en el análisis descriptivo, además se categorizaron las variables continuas para efecto de análisis de datos agrupados. La prueba de Chi cuadrado (χ^2) se utilizó con una significancia del 0.05 para el análisis inferencial entre las variables "rechazo corneal" y "falla al injerto corneal" con las variables edad, género, antecedente de cirugías oculares, indicación de queratoplastia, neovascularización, glaucoma, presencia de infección/inflamación corneal, falla al injerto previa, origen del injerto, tiempo de extracción del injerto donante y complicaciones intraoperatorias.

CRONOGRAMA

Pasos	2021 - 2022									
	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X						
Procesamiento y análisis de datos					X					
Elaboración del informe						X	X			
Correcciones del trabajo de investigación								X		
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo										X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200
Soporte especializado	450
Impresiones y empastado de tesis	700
Logística	300
Traslado y refrigerio	500
TOTAL	2150

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Características Clínicas y Epidemiológicas del Rechazo y Retrasplante Corneal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo del 2009 al 2019</p>	<p>¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastía penetrante que han sufrido una falla del injerto donado y han tenido que ser re trasplantados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2019?</p>	<p>Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes post operados de queratoplastías penetrantes que hayan sufrido un rechazo corneal y la necesidad posterior de un re trasplante durante el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2019 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú.</p>	<p>Estudio epidemiológico de carácter observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal a partir de los pacientes sometidos a queratoplastias penetrantes en la unidad de córnea del servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de Lima, Perú</p>	<p>La población de estudio corresponde a 478 pacientes operados de queratoplastia penetrante durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2019 en la unidad de córnea del servicio de oftalmología del HNERM. Se utilizó frecuencias relativas y absolutas en el análisis descriptivo. La prueba de Chi cuadrado (χ^2) se utilizó con una significancia del 0.05 para el análisis inferencial entre la variable "falla al injerto corneal" y las demás variables de interés</p>	<p>Ficha de recolección de datos realizada por el autori principal en dónde se recogen toda slas variables a ser estudiadas.</p>

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Variable sociodemográficas**

1. Número de historia clínica:
2. Nombre del paciente:
3. Edad:
4. Sexo
 - a. Masculino
 - b. Femenino
5. Grado de instrucción / escolaridad
 - a. Analfabeto (a)
 - b. Primaria
 - c. Secundaria
 - d. Superior no universitaria
 - e. Superior universitaria
6. Lugar de residencia
 - a. Urbano
 - b. Rural
 - c. Especificar _____
7. Ocupación

- **Variables clínicas**

1. Indicación de queratoplastia
 - a. Falla al injerto
 - b. Leucoma
 - c. Ectasia corneal
 - d. Distrofia de fuchs
 - e. Otros. Especificar _____
2. Fecha de queratoplastia
3. Tipo de queratoplastía
 - a. Óptica
 - b. Terapéutica

- c. Tectónica
- 4. Presencia de cirugía asociada
 - a. ECCE
 - b. FACO
 - c. Retiro de LIO de cámara anterior
 - d. Colocación de LIO en cámara anterior
 - e. Colocación de LIO en cámara posterior
 - f. Vitrectomía anterior
 - g. Vitrectomía posterior
 - h. Implante valvular
 - i. Trabeculectomía
 - j. Otros. Especificar _____
- 5. Neovascularización corneal
 - a. NV en 1 cuadrante
 - b. NV en 2 cuadrantes
 - c. NV en 3 cuadrantes
 - d. NV en los cuatro cuadrantes
- 6. Inflamación / Infección activa
 - a. Queratitis superficial
 - b. Úlcera corneal perforada
 - c. Hipopion
 - d. Tyndall Positivo
 - e. Flare positivo
 - f. Otros. Especificar _____
- 7. Origen del injerto
 - a. Donante multiorgánico
 - b. Donante proveniente de la morgue
- 8. Tiempo de extracción del injerto donante
 - a. <24 horas
 - b. 24 a 72 horas
 - c. 73 a 96 horas
 - d. >97 horas
- 9. Cirugías oculares previas
 - a. Sí
 - b. No
 - c. Especificar _____

10. Antecedente de hipertensión ocular / glaucoma

a. Si

i. Implante de dispositivo de drenaje previo

ii. Uso de hipotensores oculares

iii. Cirugías filtrantes previas

b. No

11. Complicaciones intraoperatorias

a. Si

b. No

c. Especificar _____

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Weisenthal R, Feder R, Orlin S, Tu E, et al. External Disease and Cornea. American Academy of Ophthalmology. 2019-2020. 541 p.
2. Gordon J. Johnson DCM, Robert A. Weale, Sheila K West , Emily W. Gower, Hannah Kuper, Robert Lindfield. The epidemiology of eye disease. 3rd ed. Imperial College Press 2012.
3. Carlos F. Wong Cam et al. Enfermedad de los Ojos y Ceguera en el Perú. Perú 2019.
4. Eye Bank Association of America (EBAA). Eye Bank Statistical Report 2019 [Available from: <https://restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/>].
5. KA Williams MK, NE Coffey, VJ Jones, RAD Mills and DJ Coster. The Australian Corneal Graft Registry 2018 Report. Adelaide, Australia: South Australian Health and Medical Research Institute 2018.
6. Baltodano FPQ. Perfil clínico y quirúrgico de la queratoplastia penetrante en el Instituto Oftalmo Salud. Casuística. Junio 2002 a Junio 2005. Repositorio Académico: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
7. Murguía BM. Queratoplastía Penetrante en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2005-2012. Repositorio Académico: Universidad San Martín de Porres; 2015.
8. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. Ophthalmology. 2015;122(12):2432-42.
9. Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):998-1001.
10. Le R, Yucel N, Khattak S, Yucel YH, Prud'homme GJ, Gupta N. Current indications and surgical approaches to corneal transplants at the University of Toronto: A clinical-pathological study. Can J Ophthalmol. 2017;52(1):74-9.
11. Krachmer, J. Mannis, M. Holland, E. CORNEA. Fundamentals, Diagnosis and Management. 3rd Edition. Vol 3 – Chapter 121
12. Mead MD, Hyman L, Grimson R, Schein OD. Primary graft failure: a case control investigation of a purported cluster. Cornea. 1994;13(4):310-6.

13. Price FW, Jr., Whitson WE, Marks RG. Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1991;98(3):322-8.
14. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1633-8.
15. Paglen PG, Fine M, Abbott RL, Webster RG. The Prognosis for Keratoplasty in Keratoconus. *Ophthalmology*. 1982;89(6):651-4.
16. Chong EM, Dana MR. Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol*. 2008;28(3):209-22.
17. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101(9):1536-47.
18. Design and methods of The Collaborative Corneal Transplantation Studies. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Cornea*. 1993;12(2):93-103.
19. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1300-5.e7.
20. V. Hippel A. Eine neue Methode der Hornhauttransplantation. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1888;34(1):108-30.
21. Trevor-Roper P. The history of corneal grafting. *Corneal Grafting* New York: Appleton-Century-Crofts. 1972.
22. Mannis MJ, Mannis AA. *Corneal Transplantation-A History in Profiles*: Wayenborgh Publishing; 2018.
23. Paufigue L, Sourdille P, Offret G. *Les greffes del la cornee*, Paris, 1948. Masson et Cie apud Foulks GN; 1996.
24. Sony P, Sharma N, Sen S, Vajpayee RB. Indications of penetrating keratoplasty in northern India. *Cornea*. 2005;24(8):989-91.
25. Bigan G, Puyraveau M, Saleh M, Gain P, Martinache I, Delbosc B, et al. Corneal transplantation trends in France from 2004 to 2015: A 12-year review. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(5):535-40.
26. EBAA 2018. Eye Bank Association of America. 2018 Eye banking statistical report. restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/.

27. Galvis V, Tello A, Gomez AJ, Rangel CM, Prada AM, Camacho PA. Corneal transplantation at an ophthalmological referral center in Colombia: indications and techniques (2004-2011). *The open ophthalmology journal*. 2013;7:30-3.
28. Coll CB, Uribe LAP, Molano-González N. Indicaciones y técnicas de trasplante de córnea en una clínica oftalmológica privada en Colombia. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología*. 2019;52(1):8-15.
29. Mahabadi N, Czyz CN, Tariq M, Havens SJ. Corneal Graft Rejection. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
30. Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye*. 2009;23(6):1288-94.
31. Velásquez-Monzón K, Navarro-Peña MC, Klunder-Klunder M, Tsatsos M, Ramírez-Ortiz MA. Pediatric penetrating keratoplasty and graft rejection: experience at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(1):23-7.
32. Cruz GKP, Azevedo IC, Carvalho D, Vitor AF, Santos VEP, Ferreira MAJ. Clinical and epidemiological aspects of cornea transplant patients of a reference hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;25:e2897.
33. Aldave AJ, DeMatteo J, Glasser DB, Tu EY, Iliakis B, Nordlund ML, et al. Report of the Eye Bank Association of America medical advisory board subcommittee on fungal infection after corneal transplantation. *Cornea*. 2013;32(2):149-54.
34. Ono T, Ishiyama S, Hayashidera T, Mori Y, Nejima R, Miyata K, et al. Twelve-year follow-up of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2017;61(2):131-6.
35. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group, Sugar A, Gal RL, et al. Factors Associated With Corneal Graft Survival in the Cornea Donor Study. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(3):246-54.
36. Sheldon CA, McCarthy JM, White VA. Correlation of clinical and pathologic diagnoses of corneal disease in penetrating keratoplasties in Vancouver: a 10-year review. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(1):5-10.
37. Benson MD, Kurji K, Tseng C, Bao B, Mah D. Analysis of penetrating keratoplasty in Northern Alberta, Canada, from 2000 to 2015. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(6):568-73.

38. Chatterjee S, Agrawal D. Recurrence of Infection in Corneal Grafts After Therapeutic Penetrating Keratoplasty for Microbial Keratitis. *Cornea*. 2020;39(1):39-44.
39. Claesson M, Armitage WJ. Clinical outcome of repeat penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2013;32(7):1026-30.
40. Karadag R, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Nagra PK. Causes of congenital corneal opacities and their management in a tertiary care center. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2020;83:98-102.
41. Lam H, Dana MR. Corneal Graft Rejection. *International Ophthalmology Clinics*. 2009;49(1):31-41.
42. Qazi Y, Hamrah P. Corneal Allograft Rejection: Immunopathogenesis to Therapeutics. *J Clin Cell Immunol*. 2013;2013(Suppl 9).
43. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Survey of ophthalmology*. 2017;62(6):816-27.
44. Wagoner MD, Gonnah el S, Al-Towerki AE. Outcome of primary adult penetrating keratoplasty in a Saudi Arabian population. *Cornea*. 2009;28(8):882-90.
45. Rotenberg M, Downward L, Curnow E, Larkin DF, Tuft SJ. Graft Survival After Penetrating and Endothelial Keratoplasty in Iridocorneal Endothelial Syndrome. (1536-4798 (Electronic)).
46. Price FW, Jr., Price MO. Is it worthwhile to combine penetrating keratoplasty with glaucoma drainage implants? *Cornea*. 27. United States 2008. p. 261-2.
47. Price MO, Thompson RW, Jr., Price FW, Jr. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(8):1087-92.
48. Jordan CS, Price MO, Trespalacios R, Price FW, Jr. Graft rejection episodes after Descemet stripping with endothelial keratoplasty: part one: clinical signs and symptoms. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(3):387-90.
49. Yildiz EH, Hoskins E, Fram N, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Laibson PR, et al. Third or greater penetrating keratoplasties: indications, survival, and visual outcomes. *Cornea*. 2010;29(3):254-9.