





HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
OFTALMOLOGÍA

**ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES  
CON TRASPLANTE CORNEAL DE ALTO RIESGO: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**LUIS EDUARDO CUENCA ROMO**

**No. de CVU del CONACYT: 1043457**

**CODIRECTORA CLINICA**

**DRA. CARLA ROCIO ROBLES GUTIÉRREZ**

**No. de CVU del CONACYT: 487896**

**Identificador de ORCID: 0000-0001-8581-0915**

**CODIRECTORAS METODOLOGICAS**

**M.C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL**

**No. de CVU del CONACYT: 271596**

**Identificador de ORCID: 0000-0001-5612-1256**

**M. C. MARÍA ISABEL PATIÑO LÓPEZ**

**No. de CVU del CONACYT: 789195**

**Identificador de ORCID: 0000-0002-0142-2227**

FEBRERO 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS  
**Alternativas de Tratamiento inmunosupresor en pacientes con  
Trasplante Corneal de Alto Riesgo: una revisión sistemática**

PRESENTA  
LUIS EDUARDO CUENCA ROMO

Firmas

Codirectora Metodológica M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal	
Codirectora Metodológica M.C. María Isabel Patiño López	
Codirectora Clínica Dra. Carla Rocío Robles Gutiérrez.	

Sinodal Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño	
Sinodal Dra. María Guadalupe Castillo López	
Sinodal Dra. Claudia Karina Martínez Hernández	



## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante de córnea es uno de los trasplantes más comúnmente realizados en los últimos años. Con el paso de los años las técnicas de trasplante corneal han evolucionado continuamente con la aparición de nuevas técnicas lamelares. A pesar de estos avances, el rechazo corneal y la falla del injerto, definida como un cambio irreversible en la transparencia corneal e impidiendo la recuperación visual, todavía representa una preocupación constante. Se han buscado estrategias de tratamiento con diferentes medicamentos inmunosupresores, con la finalidad de aumentar la sobrevida del injerto por el mayor tiempo posible para preservar la visión. Existen trasplantes de bajo y alto riesgo, en los que la sobrevida de los injertos difiere mucho uno de otro por las patologías oculares previas.

**Objetivo:** Realizar una búsqueda bibliográfica para realizar una síntesis sobre las alternativas de tratamiento inmunosupresor actual de tratamiento en trasplante de córnea de alto riesgo

**Metodología:** Se usaron las palabras claves “inmunosupresión”, Rechazo de injerto” y “trasplante corneal”. Se utilizaron descriptores Mesh en inglés y se realizó una búsqueda de artículos originales en metabuscadores especializados en las ciencias de la salud como BVS y Pubmed, así como bases de datos multidisciplinarias como SpringerLink, Wiley Online Library y bases de datos especializadas como Trip Database. Se utilizaron los filtros de edad: mayores de 18 años e idioma: inglés y español, seleccionando aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión.

**Resultados:** Se incluyeron 10 artículos originales de tipo ensayo clínicos retrospectivos y prospectivos, que se evaluaron mediante la escala de OPMER y se les asignó un puntaje final de 11 o más para considerarse en la revisión.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática mencionan que no existe un consenso sobre cuál es el mejor tratamiento inmunosupresor en rechazo corneal, sin embargo, el uso de los medicamentos debe ser a consideración de los efectos adversos, patologías de base y preferencia del médico tratante. Aun se deben realizar más estudios comparativos para poder establecer un algoritmo de tratamiento donde se compare la combinación ideal de esteroides con un inmunosupresor.

## **PALABRAS CLAVE**

- 1.-Trasplante corneal
- 2.-Rechazo corneal
- 3.-Inmunosupresión

# ÍNDICE

	Página
Resumen .....	1
Palabras clave.....	2
Índice .....	3
Lista de cuadros .....	4
Lista de definiciones.....	5
Lista de abreviaturas.....	5
Dedicatorias .....	6
Agradecimientos .....	7
Antecedentes .....	8
Justificación.....	15
Pregunta de investigación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16
Metodología.....	17
Pregunta PICO.....	18
Descriptores.....	18
Análisis de la información.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	44
Bibliografía.....	45

Anexo 1 Escala de OPMER.....	48
Anexo 2 Escala de GRADE.....	49

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Clasificación por neovascularización.....	10
<b>Cuadro 2.</b> Clasificación de riesgo.....	11
<b>Cuadro 3.</b> Grupo de enfermedades oftálmicas con riesgo de rechazo .....	11
<b>Cuadro 4.</b> Factores de riesgo.....	12
<b>Cuadro 5.</b> Tipos de rechazo corneal.....	13
<b>Cuadro 6.</b> Pregunta PICO.....	18
<b>Cuadro 7.</b> Tabla de descriptores.....	18
<b>Cuadro 8.</b> Estrategias de búsqueda utilizadas.....	20
<b>Cuadro 9.</b> Tabla de artículos, OPMER y GRADE.....	21
<b>Cuadro 10.</b> Flujograma de artículos.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

**MMF:** Micofenolato de mofetilo

**CsA:** Ciclosporina A

**INF- $\gamma$ :** Interferón gamma.

**IL2:** Interleucina 2.

**CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**mTOR:** mammalian Target of Rapamycin (diana de Rapamicina en mamíferos)

**MeSh:** medical subject headings (títulos de temas médicos)

## LISTA DE DEFINICIONES

**-Rechazo de injerto corneal:** es el resultado de una reacción inmunológica al tejido corneal homólogo injertado. Rara vez se presenta antes de las 2 primeras semanas, pero puede aparecer hasta años después de la queratoplastia penetrante

**-Falla primaria del injerto:** Edema irreversible de la córnea trasplantada sin causa aparente. Puede ser falla primaria del donador y falla tardía endotelial. En la falla primaria del donador se observa edema antes de la cirugía o pérdida de la transparencia del injerto en las dos primeras semanas postquirúrgicas.

**-Línea de Khodadoust:** Agrupación lineal de células blancas que representa una reacción de rechazo endotelial corneal.

## DEDICATORIA

A mi familia, por siempre apoyarme económica y moralmente durante esta etapa de mi vida.

A mi novia Priscila por acompañarme durante estos años a pesar de la distancia y las dificultades y por siempre estar para mí en las buenas y en las malas.

A mis codirectores de tesis, la Dra. Carla Robles por ayudarme con la elección de tema y el desarrollo de la misma, a la Dra. Ma del Pilar Fonseca y a M. en CID María Isabel Patiño López por su asesoría y disposición durante la elaboración de esta revisión.

A mis profesores titulares de la especialidad de Oftalmología que les debo todos mis conocimientos y por siempre estar dispuestos a resolver mis dudas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Martha Rangel por haberme dado la oportunidad de haber sido seleccionado para cursar la especialidad de oftalmología.

Al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto por haber sido la escuela en la que me forme durante estos 3 años como residente de la mejor especialidad.

A mis compañeros de especialidad; Andrea y Uriel y a mis R's menores (Ricardo, Mariana, Cristina, Diana, Ubaldo, Rene, Fernanda y Alma) que fueron como mis hermanos menores y compañeros durante esta etapa.

## ANTECEDENTES

El término “queratoplastia” se acuñó en 1824 por F. Reisinger, para nombrar a la operación quirúrgica que reemplazará total o parcialmente a la córnea que hubiera perdido su transparencia, por una que fuera translúcida(1). El primer trasplante de córnea exitoso fue realizado por Eduard Zirm (1887-1948), en Olomuc, Republica Checa. Éste se efectuó en un paciente de 45 años, el cual había sufrido una quemadura por álcali en ambos ojos. El donador fue un paciente vivo de 11 años de edad con ceguera unilateral por herida penetrante en esclera(2). En México, en 1945, el Dr. Antonio Torres Estrada lleva a cabo el primer trasplante de córnea en nuestro país(3). En 1973 se establece el marco legal para la donación y utilización de órganos y tejidos en el título décimo del Código Sanitario Federal, al que posteriormente, en 1976, se agrega el Registro Nacional de Trasplantes. En 1975 se funda el primer Banco de Ojos en México(3).

El trasplante de córnea se puede realizar de espesor completo o sólo de la porción anterior o posterior de la córnea enferma por un tejido dependiendo de su alteración(4).

### Indicaciones para recibir un trasplante de córnea:

.-**Óptica**: la queratoplastia penetrante se realiza con el propósito principal de mejorar agudeza visual. Esta es la indicación más frecuente y supone más del 90% de todas las queratoplastias realizadas en la mayoría de países(5).

.-**Tectónica**: el objetivo principal de la queratoplastia tectónica/ reconstructiva es restaurar la estructura corneal alterada. Aunque la mejoría de la agudeza visual sigue siendo un hecho relevante, la restauración o al menos la conservación de la fisiología y anatomía ocular son las principales indicaciones del injerto corneal(5).

.-**Terapéutico**: indicada en casos de queratitis infecciosa, en ojos que no responden a tratamiento específico(5).(3)

**-Cosmética:** indicada en casos de leucomas (opacidades corneales) o descompensaciones corneales con la finalidad de lograr una mejoría en la apariencia.

En nuestro medio, la principal causa de trasplante corneal es el queratocono, seguido de leucomas secundarios a queratitis herpéticas y en tercer lugar la Queratopatía bulosa pseudofaca. (6)

Las complicaciones de este tipo de procedimiento se pueden dividir en tempranas y tardías(7)

**-Tempranas:** Fuga de herida, Defectos epiteliales, mal ajuste de sutura, Queratopatía filamentosa, hipertensión ocular inmediata, hemorragia o efusión coroidea, queratitis infecciosa, falla del injerto y Endoftalmitis(7)

**-Tardías:** **Rechazo corneal**, glaucoma, errores refractivos, migración epitelial, transmisión de enfermedades infecciosas(7)

El rechazo corneal se define como un proceso específico en el que un injerto que ha permanecido transparente por lo menos 2 semanas, presenta súbitamente edema acompañado de inflamación del segmento anterior. Este proceso es mediado inmunológicamente (8). Son las células presentadoras de antígenos las que inducen fallo del injerto mediante 2 mecanismos.

**Directo:** la presentación de antígenos proporcionada por las células dendríticas del injerto serían las encargadas de activar directamente a los linfocitos T-Helper del receptor y provocar un rechazo agudo.

**Indirecto:** los antígenos del CMH del injerto son procesados y presentados por las células dendríticas del receptor, pudiendo provocar un rechazo crónico (8).

Se considera rechazo reversible cuando posterior al uso de terapia antirrechazo, el injerto recupera su transparencia y función; e irreversible cuando a pesar del tratamiento, el injerto no responde. El rechazo corneal es considerado como resultado de la respuesta inmune tipo TH1-CD4, la cual se caracteriza por la producción de citocinas proinflamatorias, IFN- $\gamma$  e IL2 (8). Normalmente no se utilizan inmunosupresores como tratamiento posterior a un trasplante corneal y aun así el 80% de los injertos sobreviven; esto debido a su privilegio inmunológico(9). El privilegio inmune es un conjunto de características y mecanismos que de manera conjunta crean un microambiente en la córnea y cámara anterior (10). Las células inmunes no llegan a la córnea debido a la ausencia de un sistema vascular y por carecer de un sistema linfático, lo que evita la transferencia de antígenos y células presentadoras de antígenos a las células T en los nódulos linfáticos. Además, la córnea expresa niveles bajos de antígenos del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad), lo que da como resultado menos objetivos para las células inmunitarias. Finalmente, la cámara anterior contiene antígenos que son responsables de la inhibición selectiva de la reacción inmunitaria sistémica, denominada “desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior” (11).

Se considera trasplante de alto riesgo cuando se presentan factores como historia de rechazo ipsilateral del injerto, 2 o más cuadrantes de vascularización estromal e inflamación al momento de la cirugía en superficie ocular, presencia de atopia e injertos muy grandes. Al mismo tiempo, el rechazo se clasifica según la neovascularización en(12):

<b>Avascular</b>	<b>Sin neovasos</b>
<b>Leve</b>	1-3 vasos
<b>Moderado</b>	4-10 vasos
<b>Severo</b>	>10 vasos

*Cuadro 1. Clasificación por neovascularización(12)*

El trasplante corneal se puede catalogar según el riesgo de rechazo de la siguiente manera:

<b>Riesgo de injerto corneal basado en patología preoperatoria (13)</b>	
<b>Bajo riesgo</b>	Queratocono, distrofias estromales
<b>Riesgo intermedio</b>	Queratopatía bulosa pseudofáquica y excluyendo queratocono, distrofias estromales y signos clínicos asociados a alto riesgo.
<b>Alto riesgo</b>	Cualquiera de los siguientes: -Rechazo previo -Queratitis previa -Queratitis activa -Vascularización del lecho corneal receptor

*Cuadro 2. Clasificación de riesgo*

Otra clasificación de la patología corneal, según su pronóstico (6) ,(14):

<b>Grupo</b>	<b>Diagnostico</b>	<b>Morfología</b>	<b>Pronóstico</b>
<b>1</b>	Queratocono central o paracentral, cicatriz inactiva o granular, distrofia central de Fuchs, rechazo a injerto temprano	Adelgazamiento corneal avascular central, cicatrices, o edema alrededor de un área de tejido sano.	Excelente (90% o mejor)
<b>2</b>	Distrofia de Fuchs, Queratopatía bulosa pseudofáquica, Queratopatía bulosa por afaquia, queratitis por herpes simple inactivo, síndromes endoteliales intersticiales, distrofia, queratitis macular	Lesiones que se extienden totalmente o parcialmente a la periferia con una adecuada superficie y vascularización de media a moderada	Muy bueno (entre 80 y 90%)
<b>3</b>	Queratitis bacteriana activa, queratitis por herpes simple activo, distrofias congénitas endoteliales hereditarias,	Adelgazamiento corneal extremo, perforaciones, descematoceles periféricos, enfermedades activas	Bueno (entre 50 y 80%)

	queratitis fúngica activa, quemaduras químicas de leves a moderadas, queratitis sicca.		
4	Quemaduras químicas severas, quemaduras oculares por radiación, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad neuro paralítica congénita, glaucoma epitelial, síndrome de clivaje, múltiples fallas ante los injertos	Tejido fibrovascular severo de córnea y conjuntiva por isquemia, obliteración de la cámara anterior	Pobre (entre 0 y 50%)

Cuadro 3. Grupos de enfermedades oftálmicas con riesgo de rechazo

<b>Factores clínicos asociados con un alto riesgo de rechazo del injerto o falla (15)</b>
<b>Vascularización preexistente en estroma corneal &gt;2 cuadrantes</b>
<b>Neovascularización Postquirúrgica</b>
<b>Rechazo Inmune previo (huésped presensibilizado)</b>
<b>Lecho corneal inflamado</b>
<b>Linfangiogénesis (microscópica)</b>
<b>Herpes simple virus (queratitis herpética)</b>
<b>Patología de superficie ocular previa</b>
<b>Injertos grandes</b>
<b>Injertos excéntricos (Cercanos a vasos limbales)</b>
<b>Glaucoma</b>

Cuadro 4. Factores de riesgo.

El tiempo de sobrevida del injerto está cerca del 90% a 5 años, en aquellos considerados como de bajo riesgo (12).

En contraste, el porcentaje de rechazo en queratoplastia penetrante de alto riesgo sin inmunosupresión sistémica oscila en 50 a 70% a 2 años sin tratamiento y la supervivencia a 5 años del injerto es menor del 30% en tales casos(8).

Desafortunadamente el índice de rechazo de los injertos corneales de alto riesgo es similar al de los trasplantes de riñón o corazón, y el uso de inmunosupresores tópicos y sistémicos usualmente es inadecuado(10). Existe mucha discrepancia en los rangos de supervivencia del injerto debido a que la córnea por ser avascular, es un sitio de privilegio inmune, aunque algunas condiciones específicas provocan disrupción de este privilegio.(10)

Según la parte del trasplante corneal que se rechace primero, podemos distinguir 4 tipos de rechazo:(16)

Tipo de rechazo	Características
<b>Epitelial</b>	Los linfocitos se acumulan en el en el epitelio donador. puede ser el primer signo de rechazo endotelial y puede verse una línea de rechazo con tinción con fluoresceína. Es autolimitado.
<b>Subepitelial</b>	Segundo más común, puede tratarse sin consecuencias. Puede simular una queratitis por Adenovirus.
<b>Estromal</b>	Es el menos común, pero puede acompañarse de necrosis estromal o neovascularización.
<b>Endotelial</b>	Es el más común y el más severo., hasta 40%de casos. Las células inflamatorias se acumulan en el endotelio formando la línea de Khodadoust que va de la periferia del injerto a la porción central provocando muerte celular y se acompañada de reacción inflamatoria en la cámara anterior. comúnmente lleva a falla del

injerto con edema corneal y pérdida visual.

Cuadro 5. Tipos de rechazo corneal. (16)

Mientras que los corticoesteroides siguen siendo la principal elección para prevención y tratamiento de rechazo corneal; existen más terapias que pueden modular la respuesta inmune en pacientes de alto riesgo. Es importante tener en cuenta que el uso de este tipo de medicamentos, conlleva efectos adversos tras su administración sistémica.(16)

Para la inmunosupresión tópica y sistémica se emplean agentes como la **ciclosporina A** que es un macrólido aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*, el cual bloquea el complejo calmodulina/calcineurina lo que provoca una inhibición de la producción de IL2. También el **tacrolimus**, que es un macrólido inmunosupresor derivado del *Streptomyces Tsukubaensis*, que inhibe la producción de linfocitos T a través del bloqueo de la IL2. El **micofenolato de mofetilo** es un profármaco del ácido micofenólico el cual inhibe la formación de nucleótido de guanosina por inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, necesaria para la replicación de linfocitos T y B, es menos toxico y se puede combinar con otro inmunosupresor. El **sirolimus** es un macrólido aislado del *Streptomyces Hygroscopicus*, inhibe las proteínas mTOR1 y MTOR2 que interfieren en el ciclo celular en la fase G1.

Todos estos fármacos se han usado de manera exitosa en otros tipos de injerto, y estos, al mismo tiempo han sido utilizados de manera similar en trasplante de córnea de alto riesgo para prevenir un rechazo y por lo tanto mejorar la supervivencia del injerto.(16) (12)

## JUSTIFICACIÓN

El éxito del trasplante corneal se debe al privilegio inmunológico de la cámara anterior y la córnea. El rechazo corneal fue descrito por primera vez por Louis Paufigue en 1948. Actualmente se considera como un proceso específico en el que un injerto que ha permanecido transparente por lo menos 2 semanas, presenta súbitamente edema acompañado de inflamación del segmento anterior, mediado inmunológicamente. El rechazo inmunológico del trasplante corneal tiene mayor probabilidad de ocurrir en ojos en condiciones desfavorables en los que la asociación de fenómenos inflamatorios hipertensivos e irritativos o neovascularizaciones corneales predisponen al alto riesgo del rechazo. En nuestra población existe poca evidencia científica sobre el tratamiento específico de estos pacientes a largo plazo por lo que es importante dejar una evidencia sobre cómo abordar esta patología y cuál debe ser el tratamiento para evitar nuevos rechazos.(11)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el inmunosupresor más efectivo para tratar y prevenir un rechazo corneal de alto riesgo?

## **HIPOTESIS**

La inmunosupresión correcta en un trasplante corneal de alto riesgo mejora la sobrevida del injerto

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Evaluar las alternativas de tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplante corneal de alto riesgo.

### **Objetivos específicos:**

- 1.-Identificar cual es el tratamiento sistémico con mayor índice de respuesta para trasplanta de córnea de alto riesgo.
- 2.-Describir cual es el tiempo promedio de sobrevida del injerto corneal con la administración sistémica de inmunosupresores.
- 3.-Describir los principales efectos adversos de los inmunosupresores utilizados.

**Objetivos secundarios:** No aplica

## METODOLOGÍA.

El protocolo fue dictaminado por el comité de Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el número de registro: 09-22. Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía haciendo uso de los recursos bibliográficos: Pubmed y BVS (biblioteca virtual en salud). Bases de datos bibliográficas: Medline, Springerlink y Bases de datos especializadas: Trip Database

- Criterios de selección:

**-Inclusión:**

- 1.-Artículos originales que incluyeran uso de Micofenolato de mofetilo, Metotrexato, Ciclosporina A tópica o sistémica y Tacrolimus tópico para manejo de rechazo corneal en pacientes con trasplante de córnea de alto riesgo (Neovascularización, trasplantes previos, rechazos previos o historia de úlceras, inflamación de superficie ocular)
- 2.-Estudios con pacientes mayores de 18 años
- 3.-Artículos en español e inglés

**-Exclusión:**

- 1.-Artículos repetidos
- 2.-Artículos que no incluyan los tratamientos mencionados en trasplante de córnea de alto riesgo en el título. Esto debido a que no existe el término MESH para trasplante corneal de alto riesgo.

**-Eliminación:**

- 1.-Artículos que no cumplan con un puntaje mínimo de 11 en la escala de OPMER y GRADE

## Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<b>Pacientes adultos trasplantados de córnea de alto riesgo</b>	<b>Inmunosupresión</b>	<b>N/A</b>	<b>Rechazo de injerto</b>

*Cuadro 6. Pregunta PICO*

## DESCRIPTORES

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
<b>1.-Trasplante corneal</b>	Trasplante corneal	Injerto de cornea Queratoplastia Queratoplastia Lamelar Trasplante de Cornea	Corneal Transplantation	-Cornea transplantation -Corneal grafting -Lamellar keratoplasties	Partial or total replacement of the CORNEA from one human or animal to another.
<b>2.-Rechazo de Injerto</b>	Rechazo de injerto	Rechazo de trasplante	Graft rejection	-Graft Rejections -Rejection, Graft Rejections, Graft Transplant Rejection	An immune response with both cellular and humoral components, directed against an allogeneic transplant, whose tissue antigens are

				Transplanta tion Rejection	not compatible with those of the recipient
				Transplant rejections	
<b>3.- Inmunosupre sion</b>	Inmunosupre sión	Terapia anti- rechazo	Inmunosuppre ssion Therapy	Therapy, Anti- Rejection,  Antirejectio n Therapies	Deliberate prevention or decrease of the host's immune response. It can be nonspecific as in the administration of immunosuppre ssive agents or by depletion of lymphocytes or it can be specific as in desensitization or the simultaneous administration of antigen and immunosuppre ssive drugs .

*Cuadro 7. Tabla de descriptores*

**Limites:** Se utilizaron los límites de mayores de 18 años para la selección de los artículos para elaboración de resultados

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Se obtuvieron un total de 10 artículos originales para la revisión sistemática. 8 artículos se obtuvieron de PUBMED, 1 artículo de Biblioteca virtual en Salud y 1 artículo de Trip Database que se tomaron en cuenta para realizar los resultados y discusión. Todos estos artículos se sometieron a filtros de búsqueda y criterios de inclusión y posteriormente fueron calificados por la guía OPMER y GRADE para evaluar su calidad metodológica.

Bases de Datos	Estrategia de Búsqueda	Resultados	Titulo y abstract	Seleccionados	Repetidos	Eliminados	Total
<b>Metabuscadores</b>							
Pubmed	(corneal transplantation OR corneal grafting OR corneal grafting OR lamellar keratoplasties) AND (graft rejection OR graft rejections OR graft transplant rejection) AND (immunosuppression OR anti-rejection OR antirejection therapy OR antirejection therapies)	674	531	17	0	0	8
Biblioteca Virtual en Salud	(corneal transplantation OR corneal grafting OR corneal grafting OR lamellar keratoplasties) AND (graft rejection OR graft rejections OR graft transplant rejection) AND (immunosuppression OR anti-rejection OR antirejection therapy OR antirejection therapies)	154	25	2	4	2	1
<b>Bases de Datos Multidisciplinarias</b>							
Springer Link	(Corneal transplantation) AND (graft rejection) AND (immunosuppression)	92	90	2	2	2	0
Wiley Online Library	(corneal transplantation OR corneal grafting OR corneal grafting OR lamellar keratoplasties) AND (graft rejection OR graft rejections OR graft transplant rejection) AND (immunosuppression OR anti-rejection OR antirejection therapy OR antirejection therapies)	566	566	0	0	0	0
<b>Bases de Datos Especializadas</b>							
Trip Database	(corneal transplantation OR corneal grafting OR corneal grafting OR lamellar keratoplasties) AND (graft rejection OR graft rejections OR	134	129	1	4	4	1

graft transplant rejection) AND (immunosuppression OR anti-rejection OR antirejection therapy OR antirejection therapies)

Cuadro 8. Estrategias de búsqueda utilizadas

## RESULTADOS

Numero	Titulo	Autores	Año	Objetivo	Población	Metodología	Estadística	Resultados	OPMER	GRADE
1	Adverse effects of low-dose systemic cyclosporine therapy in high-risk penetrating keratoplasty	Jong Joo Lee, Mee Kum Kim et al	2015	The purpose of this study was to investigate the adverse effects of low-dose oral cyclosporine (CsA) therapy following high-risk corneal transplantation.	88 subjects who had undergone high-risk penetrating keratoplasties and had been administered oral CsA were retrospectively analyzed	Retrospective, case control	Pearson correlation analysis of the relationship between duration of administration (days) and cumulative dose was also performed. The chi-square test was used to compare the incidence of herpes keratitis between the CsA group and the no-CsA group. To predict the occurrence of adverse events, logistic regression analysis was performed	The mean survival time of the grafts was 33.6 months. Adverse effects occurred in 81.8 % of subjects. Herpes keratitis occurred more frequently (31.8 %) in the CsA-treated subjects than in subjects that did not receive CsA therapy (p=0.005). Most of the adverse effects were reversed after discontinuation of CsA therapy	15 puntos	moderada

2	Efficacy and Safety of Systemic Tacrolimus in High-Risk Penetrating Keratoplasty After Graft Failure With Systemic Cyclosporine	Kyoko Yamazoe, Katsuya Yamazoe et al.	2014	The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of systemic tacrolimus for the treatment of eyes that developed graft failure despite treatment with cyclosporine (CsA	Ten eyes of 10 patients who underwent high-risk penetrating keratoplasty (PKP) and developed graft failure despite treatment with systemic CsA were included in this study	Prospective clinical trial	Kaplan–Meier plots of the estimated probabilities over time were constructed and compared between those of the previous CsA and tacrolimus groups using log-rank analysis. A P value ,0.05 was considered statistically significant	Treatment with tacrolimus was continued for 18.1 6 13.9 months. The median duration of corneal graft clarity was 34.5 months. Graft rejection occurred in 2 of 10 eyes during a mean follow-up period of 48.9 6 22.9 months. Kaplan–Meier survival plots showed significantly fewer graft rejection episodes (P = 0.033) and longer graft survival (P = 0.042) after treatment with tacrolimus compared those with CsA.	13 patients	Moderate
3	Efficacy of topical ciclosporin A for	M A Javadi, S Feizi et al	2010	To evaluate the efficacy of 2% topical ciclosporin A in treating and	44 eyes of 44 patients	randomized double blind clinical trial	The efficacy of ciclosporin A was also evaluated by the rate of rejection-free	22 eyes of 22 patients (12 men) were in group	18 patients	Alta

	<p>treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes</p>			<p>preventing graft rejection episodes after penetrating keratoplasty (PKP) in patients with a history of graft rejection episodes</p>			<p>graft survival using Kaplan-Meier survival curve and log-rank test. Kolmogorov-Smirnov test was used within each group to determine which parameters had normal distribution</p>	<p>1 and 21 eyes of 21 patients (10 men) were in group 2. Mean patient age was 32.48 (11.9) years and 35.48 (11.7) years in groups 1 and 2, respectively (p=0.42). Mean follow-up period was 16.6 (6.1) months and 16.0 (6.3) months (p=0.75) and the episode for which 2% topical ciclosporin or placebo was started completely resolved after 25.6 (21.0) days and 33.2 (16.7) days in groups 1 and 2, respectively (p=0.22). The rejection-free graft survival rate was</p>		
--	---	--	--	--	--	--	---	--	--	--

								34.8% in group 1 and 31.7% in group 2 at month 20 (p=0.89).		
4	Evaluation of topical ciclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts	M U'nal, I Yu'cel et al.	2008	To evaluate the efficacy of combined treatment with commercially available 0.05% topical ciclosporin and topical corticosteroid compared with treatment with topical corticosteroids only after high-risk keratoplasty.	47 eyes after high risk penetrating keratoplasty	Prospective randomized clinical trial	The Student t test, Fisher exact x2 test and Kaplan–Meier logrank test were used to compare the study group with the control group for the reviewed data. A p value less than 0.05 was considered to show a statistically significant difference	The average length of follow-up was 20.2 (SD 7.1) months in group 1 and 18.5 (6.6) months in group 2 (p=0.421). Rejection-free graft survival rates were 60.8% in group 1 and 54.5% in group 2 (Kaplan–Meier logrank test, p=0.474). In group 1, the graft survival rate was 73.9%; in group 2, the graft survival rate was 68.1%.	12 patients	Moderada
5	Mycophenolate mofetil versus ciclosporin A in high risk keratoplasty patients:	Alexander Reis, Thomas Reinhard, Adina Voiculescu et al.	1999	to investigate the efficacy and safety of MMF as an immunosuppressive agent compared with CSA in	Only allogeneic, orthotopic corneal transplant recipients at high risk of graft	prospective, randomized clinical trial	Treatment groups were compared using a two way analysis of variance (ANOVA). The difference	41 patients were enrolled in the study. There was no statistically significant	14 patients	Moderada

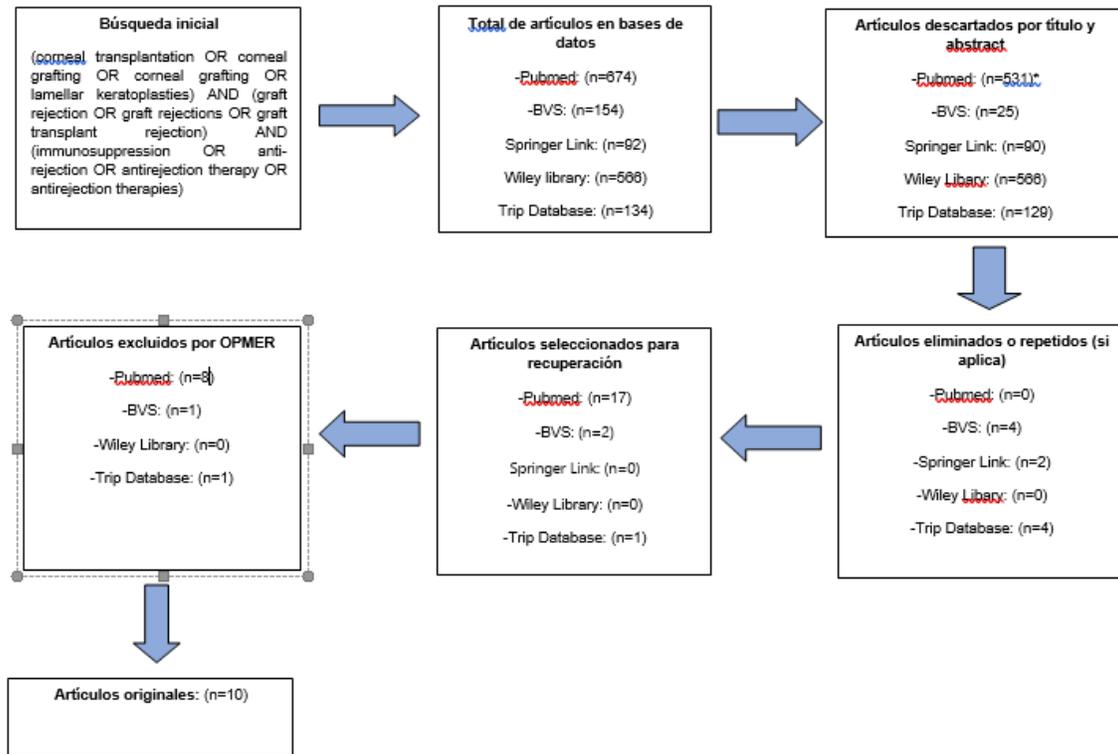
	a prospectively randomised clinical trial			preventing corneal allograft rejection after high-risk corneal transplantation.	failure because of immunological corneal graft rejection were considered eligible for the study.		between males and females was assessed with the $\pm 2$ test for independence and unequal variances. Time to first rejection was calculated as the time to the event from the date of transplant and evaluated with the Kaplan-Meier.	difference between the two groups. 20 patients received CSA and 21 patients received MMF. Two patients in each group showed evidence of acute graft rejection which could be treated effectively by corticosteroids. All corneal grafts remained clear throughout the follow up.		
6	Sirolimus and Mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk	Marc-Antoine Chatel, Daniel F. P. Larkin	2010	To examine efficacy and safety of dual sirolimus and mycophenolate mofetil systemic immunosuppression as allograft rejection prophylaxis after penetrating keratoplasty in patients at high rejection risk.	Six penetrating transplant recipients at high rejection risk and with no confounding additional cause for high risk of graft failure	Prospective, interventional case series.	Actuarial rejection-free survival and graft survival were plotted as Kaplan-Meier curves	Rejection episodes occurred in 3 patients, one of which led to transplant failure. Of the 6 transplants, 5 remained clear at latest follow-up. Hepatotoxicity required discontinuation of	16 patients	Alta

								mycophenolate in 1 patient, and both drugs were otherwise free of significant adverse effects		
7	Sytemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation	S Rumelt, V Bersudsky et al.	2002	To evaluate the efficacy of oral cyclosporin A in the prevention and treatment of immune graft rejection in heavily vascularised, repeated keratoplasties with high risk for failure	Twenty-one consecutive patients (23 eyes) with four quadrant vascularised recipient bed were included in the study	Clinical Trial prospective	Statistical significance was calculated with c2 test for categorical covariates and Fisher exact test for samples with expectancy of less than 5.A p value <0.05 was considered statistically significant.	Nine of the 23 regrafts (32%) treated with cyclosporin A remained clear. The Kaplan-Meier curve showed a constant decline in survival of the treated grafts, although the survival proportion during the first year of treatment was statistically higher for the treated group compared with the untreated group. Once immune regraft rejection occurred, the regraft failed despite treatment	12 puntos	Baja

								with cyclosporin A and extensive topical and systemic corticosteroids.		
8	Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case control study	A C Poon, J E Forbes et al.	2001	To examine the efficacy of systemic cyclosporin A (CSA) in preventing rejection and graft failure in high risk keratoplasty.	49 cases and 49 controls were recruited into the Study. The patients receiving CSA were at high risk of graft rejection and failure.	Restrospective case control study	The age, sex, and various preoperative risk factors were compared between the cases and controls. X <sup>2</sup> tests were used to compare categorical variables and the rank sum test was used to compare continuous variables. The proportion of rejections, failures and failures from rejection at 1 and 2 years were compared using Fisher's exact test.	These results suggest that the benefit of CSA over conventional therapy in preventing rejection episodes and subsequent graft failure is only moderate and did not reach statistically significant levels in this study.	12 puntos	Moderada
9	Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: 3 years result of a randomized prospective	Thomas Reinhardt, Alexander Reiset al.	2001	To compare mycophenolate mofetil (MMF), a safe and efficient immunosuppressive medication after renal transplantation, with CsA after high-risk penetrating keratoplasty.	Fifty-six patients undergoing high-risk penetrating keratoplasty were enrolled in this single-center study.	Prospective randomized study clinical trial	Treatment groups were compared using the t-test for independent samples (patient age, follow-up, donor age, period between donor's death and graft preparation, organ culture period,	Two years postoperatively 92%/82% and 3 years postoperatively 74%/69% of grafts were clear in the MMF and CsA group. Three years postoperatively 53% of the grafts were rejection-free in the MMF group and	16 puntos	Moderada

	clinical trial						preoperative and postoperative endothelial cell density) or the test (indication for surgery, graft diameter, HLA data, distribution of side effects).	73% in the CsA group		
10	Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high risk corneal transplantation: a cohort study	Otavio A Magalhães, Diane R Marinho	2013	to identify the rate of rejection and safety of 0.03% tacrolimus eye drops associated with 1% prednisolone in a topical formulation, comparing them with the use of 1% prednisolone eye drops alone in patients with high-risk corneal transplantation	72 patients who underwent more than one penetrating keratoplasty in the same eye or had severe chemical burn between 2004-2011 in Porto Alegre, Brazil.	Retrospective cohort study	categorical variables was evaluated with the $\chi^2$ test. Proportions and OR were calculated with a 95% CI. To evaluate the comparability of groups at baseline, the association between continuous and categorical variables was analysed by Student t test.	Regarding irreversible rejections, topical tacrolimus showed greater protection: only seven grafts (19.4%) lost transparency against 16 (44.4%) in the 1% prednisolone alone group ( $p < 0.05$ ).	13 points	Moderada

Cuadro 9. Resultado de artículos y OPMER Y GRADE



Cuadro 10. Flujo de artículos

Para la evaluación de los artículos se utilizó el instrumento de valuación OPMER, y se realizó un concentrado de datos representativos. Esta guía tiene como fin la evaluación de la calidad metodológica de los artículos médicos. Está dividida por secciones y en cada sección a su vez se subdivide en 3 criterios a los cuales se les asigna una calificación según se cumpla o no con lo estipulado para cada valor en la guía, posteriormente se suman todos los valores y se obtiene una calificación final que puede ser menor de 11 que es considerado como artículo de mala calidad metodológica; 11-14 como artículo dudoso que dependen de los determinantes mayores de cada subunidad y de 15 o más puntos considerándose un artículo clínico bien estructurado. El puntaje total va desde 0 (mínimo) hasta 20 (máximo). Se utilizó también el sistema GRADE, el cual define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación. Este sistema establece 4 categorías:

alta, moderada, baja y muy baja. En una primera etapa considera de alta calidad los estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y de calidad baja los observacionales (casos y controles, cohortes). en un segundo paso, el nivel de calidad puede subir o bajar su puntaje según los siguientes ítems:

Ítems que bajan calidad:

- 1.-Limitación en diseño y ejecución del estudio
- 2.-Inconsistencia de resultados
- 3.-Incertidumbre de evidencia directa
- 4.-Imprecisión
- 5.-Sesgo de publicación o notificación

Ítems que suben calidad:

- 1.-Fuerte asociación de resultados
- 2.-Muy fuerte asociación de resultados
- 3.-Existencia de gradiente dosis-respuesta
- 4.-Evidencia de factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

De los 10 artículos seleccionados, 1 fue de cohorte, 3 series de casos y 7 ensayos clínicos. 1 artículo evaluó los efectos adversos de dosis bajas de Ciclosporina A en un trasplante corneal de alto riesgo. 2 artículo realizaron una evaluación comparativa entre micofenolato de mofetilo contra Ciclosporina A. Sirolimus y micofenolato en combinación como profilaxis se estudió en 1 artículo. 4 estudios investigaron el resultado en tratamiento y prevención con Ciclosporina A. La prevención de rechazo corneal con Tacrolimus se valoró en 2 estudios.

Con respecto a las alternativas de tratamiento, se obtuvieron los siguientes resultados:

## **Ciclosporina A:**

De los artículos que evaluaron estos medicamentos como único inmunosupresor se reporta una tasa elevada de efectos adversos. Lee y cols(17) evaluaron 88 pacientes trasplantados de alto riesgo que fueron tratados con ciclosporina oral y lo compararon con un grupo control sin ciclosporina, ambos grupos usaron acetato de prednisolona al 1% (Pred Forte) cada 6 horas durante 1 año y prednisolona oral (Nisolone) 30-60mg/día en dosis reducción durante 3 semanas. La ciclosporina se inició a una dosis de 5mg/kg/día por 3-7 días, seguido de 2.5-3.5mg/kg/día y se administró por al menos 6 meses a 1 año en caso de efectos adversos que suspendieran el uso. Se midieron las concentraciones sanguíneas al mes de la cirugía con el objetivo de mantener los niveles entre 120-150ng/ml. Se evaluaron los efectos adversos del uso de CsA y se tomaron pruebas de función hepática, biometría hemática y química sanguínea y la duración de la CsA. Los injertos permanecieron transparentes en 30 de 88 pacientes (34%) y con un promedio de sobrevida de 33.6 meses. La duración promedio de CsA fue de 214 días con una sobrevida media al discontinuar la ciclosporina de 418 días. La dosis acumulativa en el grupo tratado fue de 802mg/kg y en grupo control de 617.9mg/kg, con sobrevida promedio de 37 meses en el grupo tratado y de 30 meses en el grupo no tratado. Entre los efectos adversos la queratitis herpética fue el más común en 31.8%. Los efectos adversos ocurrieron en su mayoría a los 4-8 semanas del inicio del tratamiento con una incidencia de efectos adversos con una dosis entre los 100-200mg/kg. El efecto adverso más referido de manera temprana (antes de las 4 semanas) fueron los síntomas gastrointestinales (nausea, vomito, diarrea). El segundo efecto adverso más común fue la hipertensión en 13 de 88 casos (14.8%) y a las 24 semanas posterior a la cirugía fue la neutropenia en 40% seguido de nefrotoxicidad en 30%. Se detecto aumento de creatinina en 5.7% de pacientes que se normalizo cuando ceso el uso de CsA. Las enzimas hepáticas se elevaron en 6.8% de casos incluso con concentraciones normales del inmunosupresor, pero regresaron a sus valores normales cuando se retiró la CsA(17). Javadi y cols(18) evaluaron la eficacia de CsA tópica al 2% en pacientes post trasplantados con historia de rechazos previos, de manera aleatoria se administró ciclosporina al 2%

al grupo 1 (22 ojos) y se comparó con el grupo placebo ( 21 ojos con aceite de oliva) en el grupo 2 junto con la administración de corticoesteroide tópico (betametasona al 0.1%) mientras duraba el episodio de rechazo, cada hora durante todo el día y en unguento por la noche los cuales se disminuyeron en 2 semanas posterior a la resolución del rechazo. La duración de la aplicación de ciclosporina y el placebo se continuo 6 meses para evaluar si había un beneficio en el uso de ciclosporina tópica vs corticoesteroides tópicos solos. La duración promedio del seguimiento grupo 1 fue de 16.6 meses y 16.0 en el grupo placebo. El tiempo de resolución del rechazo en el grupo tratado fue de 25 días vs 33.3 días en el grupo placebo. El grupo 1 presento un total de 2.7 episodios de rechazo y el grupo placebo de 1.4 episodios. El rango de sobrevivida libre de rechazo fue de 34.8 vs 31.7% respectivamente con una duración promedio libre de rechazo de 10.5 meses vs 14.2 meses en grupo placebo (promedio de 8 meses en ambos). Solo 1 paciente presento efectos adversos (síndrome iridocorneal endotelial) que se excluyó del estudio. Todos los injertos permanecieron transparentes hasta el final del seguimiento, pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a pesar de esto, es preferible la aplicación conjunta de inmunosupresor con corticoesteroide para disminuir al mínimo la incidencia de rechazo(18). Con respecto al uso tópico de Ciclosporina A, Unal y Yucel (19) utilizaron una concentración tópica de Ciclosporina A de 0.05% (Restasis, Allergan) para prevención de rechazo junto con la administración de corticoesteroide tópico y lo compararon con el uso de corticoesteroide tópico solo. Incluyeron 47 pacientes a los cuales se les dividió en grupo 1 de 25 pacientes a los que se les administro dexametasona al 0.1% 6 veces al día Junto con CsA al 0.05% 4 veces al día al día siguiente de la cirugía. El grupo 2 fue de 22 pacientes que recibieron solamente dexametasona 0.1% en dosis reducción. Se examinaron al primer día, a los 7 días, al mes y posteriormente de manera mensual. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad entre grupos. El promedio de seguimiento fue de 20.2 meses en el grupo 1 y 18.5 meses en grupo 2. La duración de dexametasona fue de 9.5 meses en el grupo 1 y 10.8 meses en grupo 2 sin encontrar diferencia significativa. Por otro lado, la duración de CsA fue de 12.0 meses en grupo 1 junto con un índice de supervivencia del injerto

del 60.8% vs 54.5% del grupo 2. En el grupo 1, la sobrevida del injerto fue de 73.9% y en el grupo 2, de 68.1%. las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas. ( $p=0.518$ ). como efectos adversos, 2 pacientes desarrollaron catarata y 2 desarrollaron glaucoma. Concluyen en que no existe una concentración ideal ni una formulación tópica ideal, además no encontraron un beneficio de la combinación de ciclosporina/ dexametasona con el uso de corticoesteroide solo para prevención de rechazo corneal de alto riesgo. No encontraron superioridad significativa entre ambos grupos.(19)

El uso de ciclosporina A sistémica, se ha relacionado con el riesgo de desarrollar desordenes linfoproliferativos, se debe considerar el costo del medicamento y asociarse a esteroides sistémicos y/o tópicos para aumentar la sobrevida del injerto corneal. Rumelt y cols.(20) Encontraron un promedio libre de rechazo de 10.5 meses posterior al evento quirúrgico con el uso sistémico (oral) de CsA con un rango de 5-24 meses. El tiempo promedio de sobrevida del injerto antes de instaurado el rechazo inmunológico en pacientes retransplantados fue de 16.5 meses. En la actualidad se recomienda su uso junto con corticoesteroides para trasplantes de alto riesgo con corneas muy vascularizadas, aunque su beneficio es limitado. Los efectos adversos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, mielosupresión e hipertensión) se evitan manteniendo concentraciones sanguíneas de 200ng/ml aproximadamente. Poon y cols(21) revisaron 49 pacientes trasplantados en los que se utilizó CsA (Neoral, Sandoz)sistémica a una dosis de 3-5mg/kg/día. En los cuales se estuvieron siguiendo de manera mensual con concentraciones séricas de la misma para mantener una concentración en sangre de 75-180pg/l. a todos los pacientes se les realizaron pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática y el inmunosupresor se usó por al menos 12 meses, además se reportaron los efectos adversos. En caso de rechazo corneal, lo trataron con dexametasona tópica 0.1% cada hora, más betametasona subconjuntival 4mg y metilprednisolona 500mg intravenosa en caso necesario. 26 pacientes presentaron rechazo en el grupo control, con una media de tiempo de 11.5 meses comparado con 18 pacientes en el grupo de CsA con una media de 9.5 meses. El tiempo promedio de uso de la ciclosporina fue de 13.5 meses, pero solo aplico en 6 injertos.

22 de los 49 pacientes (44.9%) presentaron efectos adversos y en 5 de ellos se retiró el inmunosupresor por los efectos y en 9 se disminuyó la dosis. El efecto adverso más común fue un aumento en la creatinina y urea (8 pacientes) seguido de hipertensión (4 pacientes) y parestesia (3 pacientes). Entre otros encontraron hiperplasia gingival, náusea y vómito y elevación de enzimas hepáticas. Los autores concluyen que el uso de inmunosupresor sistémico y el uso de corticoide tópico son igual de efectivos a largo plazo en trasplante de alto riesgo por lo que en un futuro se debe considerar el manejo más cómodo y de mejor costo para el paciente.

### **Micofenolato de mofetilo con Sirolimus:**

Chatel y cols(22) mencionan que existe una pobre eficacia en el tratamiento inmunosupresor con solo un agente, además de que las dosis empleadas son mucho menores que aquellas utilizadas en trasplantes de otros órganos. Compararon los resultados de usar una terapia doble con MFM y Sirolimus. Seleccionaron 6 pacientes trasplantados de alto riesgo con inmunosupresión estándar. A todos los pacientes se les administro dexametasona 0.1% cada 2 horas por 2 semanas y posteriormente dosis reducción hasta llegar a 1 o 2 gotas al día de manera indefinida y de mantenimiento. El inmunosupresor oral inicio al día siguiente del trasplante con Rapamune (Sirolimus) de 2-6mg diarios hasta llegar a concentraciones 12-20ng/ml por 3 años y Cellcept (MFM) 2gr diario durante 1 año. El Sirolimus se midió a las 16 horas después de la primera administración para verificar la concentración sanguínea alcanzada en la primera dosis, y de esta manera se revisaron cada 8 días, y 5 días después de cada cambio de dosis, posteriormente la revisión se realizó cada 3 meses. No se midieron las concentraciones de MFM. Se realizaron estudios de control como biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática de manera trimestral. Como resultados, 3 pacientes de 6, presentaron rechazo endotelial a los 2,4 y 10 meses, 2 respondieron al manejo y uno de estos fue irreversible a pesar de manejo con corticoesteroide sistémico. La supervivencia del resto de los injertos se mantuvo durante todo el seguimiento a excepción de 1 paciente que perdió la visión por un trauma ocular contuso. Como efectos adversos, 1 paciente presentó elevación de

transaminasas a las 10 semanas de tratamiento y se sustituyó por Azatriopina por 4 meses, la cual se suspendió por desarrollar falla renal. Este paciente continuo con Sirolimus sin necesidad de suspender el tratamiento. Todos los pacientes desarrollaron hipercolesterolemia tratada con pravastatina a los 6 meses de uso de Sirolimus. 1 paciente desarrolló furunculosis de manera transitoria y 1 paciente sarampión a los 11 meses. No encontraron casos con hipertensión ni nefrotoxicidad en el resto de pacientes. Se concluye en este artículo que el Sirolimus es bien tolerado incluso con concentraciones sanguíneas elevadas, pero es importante distinguir en que pacientes se debe de administrar por la incidencia de efectos adversos, ya que se ha reportado en otros estudios la frecuencia de fibrosis pulmonar, aumento en infecciones y toxicidad hematológica. La combinación del régimen Sirolimus-MFM es una alternativa eficaz para considerarse en un futuro como método de prevención de rechazo, aunque hace falta más evidencia en poblaciones más grandes.

#### **Ciclosporina vs. Micofenolato de mofetilo:**

Reinhard y cols(23), estudiaron 56 pacientes de manera aleatoria a los que se les administro Micofenolato de mofetilo a (29 pacientes) y CsA (27 pacientes). El MFM se administró a una dosis de 1 gr c/12 y la CsA (monoclonal TDx) se ajustó a las concentraciones sanguíneas a una meta de 120-150ng/ml. Después de 6 meses, el inmunosupresor se disminuyó de manera gradual durante 2 semanas. Adicionalmente los pacientes se manejaron con corticoides sistémicos a 1mg/kg/ de fluocortolona y dosis reducción en 3 semanas postoperatorias junto con prednisolona tópica al 1% 5 veces al día con reducción durante 5 meses. Se monitoreo la sobrevida del injerto y las reacciones inmunes y efectos adversos de los medicamentos. Se revisaron al día 1,3,6,9,12,24 y 36 meses después de la cirugía y se realizaron estudios completos de laboratorio. Durante todo el seguimiento, presentaron 4 rechazos en el grupo de CsA y 2 en MFM. A los 3 años postquirúrgicos, el 69% de los injertos permaneció transparente en el grupo de CsA

y 74% en MFM, no hubo diferencia significativa entre grupos. Entre las causas de rechazo, el glaucoma fue la causa en 2 casos, 1 presentó infección y 1 más con rechazo inmunológico. Durante el seguimiento, se vio la necesidad de retirar la inmunosupresión de manera temprana en el grupo de CsA por hiperplasia gingival severa en 1 caso y hepatotoxicidad en otro; y en MFM, un paciente desarrollo dermatitis atópica y otro linfoma de Hodgkin. Los efectos adernos se presentaron en 11 de CsA y en 6 de MFM como desórdenes neurovegetativos, temblor, vértigo, nausea y vomito, los cuales desaparecieron con el cese de la inmunosupresión. Los autores concluyen que el uso concomitante de CsA con corticoesteroide, o de MFM con corticoesteroide son igual de efectivos para prevenir un rechazo y mantener la transparencia corneal a 6 meses de seguimiento. (23)

Reis y cols (24) invetigaron la eficacia de MFM como inmunosupresor y la compararon con CsA como método de prevención de rechazo corneal. De manera aleatoria se les asigno el inmunosupresor y e dividieron en 2 grupos. La dosis de CsA (Sandimmun optoral) se ajustó a una meta para tener concentraciones sanguíneas de 120-150ng/ml y midieron los niveles dos veces por semana. El MFM se administró 1gr cada 12 horas. A todos los pacientes se les realizaron estudios de laboratorio de rutina cada 2-4 semanas para checar la toxicidad de los fármacos. Además, ambos grupos recibieron acetato de prednisolona (Inflanefran forte, Pharm Allergan) 5 veces al día con dosis reducción en los primeros 5 meses y de manera sistémica fluocortolona (Ultralan, Schering Health) 1mg/kg en dosis reducción durante las primeras 3 semanas postquirúrgicas. Ambos inmunosupresores se administraron en los primeros 6 meses después del trasplante y se redujo en un lapso de 2 semanas. Se registraron los efectos adversos de los dos medicamentos. El seguimiento se realizó al mes 1,3,6,9 y 12 meses después del trasplante. En total fueron 41 pacientes, 20 recibieron CsA y 21 MFM. En ambos grupos 1 paciente presentó un episodio de rechazo al 2 mes y 6 mes respectivamente y un paciente más de cada grupo presentó rechazo a los 8 y 12 meses posterior al término de la inmunosupresión sistémica. El resto de injertos permaneció transparente y estables hasta el final del seguimiento. Como efectos adversos en el grupo de MFM, 1

paciente desarrollo dermatitis atópica severa que mejoro tras el cambio a CsA como inmunosupresor en 2 meses y en el grupo de CsA, un paciente desarrollo hepatotoxicidad a los 5 meses de uso. Se concluye que ambos medicamentos son similares en cuanto a su eficacia a 1 año de manera significativa.(24)

### **Tacrolimus:**

Yamazoe y cols(25) estudiaron 10 pacientes a los que se les administro Tacrolimus sistémico para valorar su eficacia y seguridad en pacientes con rechazo corneal a pesar del tratamiento con CsA y lo compararon con el uso aislado de CsA. La duración entre el trasplante previo y el rechazo fue en promedio de 23.6 meses. En 8 de 10 pacientes, el rechazo ocurrió después de 21.9 aproximadamente a pesar del tratamiento, pero el 50% de los pacientes suspendieron el tratamiento tras presentar efectos adversos. Los pacientes recibieron Tacrolimus sistémico y los siguieron durante un mínimo de 1 año posterior a la queratoplastia. Compararon la duración de la transparencia corneal y la incidencia de efectos adversos sistémicos o locales y los resultados los compararon con aquellos con los efectos adversos observados en pacientes tratados con Ciclosporina después de una queratoplastia. Como tratamiento postquirúrgico inmediato con Tacrolimus (Prograf) a una dosis oral de 0.05-0.1mg/kg/día iniciando el día de la cirugía posteriormente se ajustó la dosis hasta mantener una concentración de 8-10ng/ml durante los primeros 2 meses y gradualmente se redujo hasta una dosis de mantenimiento de 5-6ng7m. se continuo el Tacrolimus durante al menos 6 meses después y se suspendió su uso en caso de efectos adversos sistémicos Se suspendió el manejo en pacientes que desarrollaron efectos adversos sistémicos. El seguimiento fue diario en las primeras 2 semanas y después cada 2-4 semanas. La duración promedio de uso fue de 18.1 meses con un rango de 1.5-42.8 meses. Las concentraciones medias fueron de 8.5 más/menos 7.3ng/ml durante el primer mes, 7.5 más/menos 6.1ng/ml a los 3 meses y 5.3 más/menos 2.5ng/ml a los 6 meses. En cuanto a la transparencia del injerto y los episodios de rechazo, en promedio el injerto permaneció claro 40.8 meses con un rango de 11.5-98.9 meses con un seguimiento promedio y un rango de 28.9-98.9 meses. Dos ojos presentaron rechazo leve a los 3.3 y 1.2 meses de la cirugía, pero

se resolvió tras el aumento en la frecuencia de la dexametasona y aumento de dosis de Tacrolimus. La falla del injerto se ocurrió en 6 de 10 pacientes durante el periodo observacional y el porcentaje final de transparencia corneal fue del 40%, a causa de rechazo endotelial en 3 pacientes y glaucoma en los 3 restantes. En el Kaplan Meir se observó una disminución significativa de los episodios de rechazo después del tratamiento con Tacrolimus comparado con la CsA con una  $P=0.042$ . 2 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, uno desarrollo falla renal a los 1.5 meses después del trasplante y presento rechazo a los 31.7 meses por glaucoma. El segundo paciente presento mialgias y fatiga a los 7.4 meses posteriores que se resolvieron con el cese del medicamento. 1 paciente presento queratitis herpética recurrente que se resolvió con Zovirax y otro paciente desarrollo endotelitis por Citomegalovirus tratado con Ganciclovir. Los autores concluyen que el Tacrolimus es efectivo para prevenir un rechazo irreversible con mayor seguridad y debe considerarse como opción posterior a una queratoplastia penetrante(25).

Magalhaes y cols. (26) estudiaron 72 pacientes de Mayo 2004 a Agosto 2011 que ya habían sido trasplantados más de 1 vez en el mismo ojo, dividieron en dos grupos, aquellos operados después de Agosto del 2008 (36 pacientes) y los de Mayo 2004 hasta Agosto 2008 (36 pacientes) como grupo control. Se utilizó Tacrolimus diluido al 0.03% en aceite de oliva junto con prednisolona tópica al 1% y compararla con un grupo control donde solo se utilizó prednisolona al 1% de manera aislada. La prednisolona se utilizó durante 6 meses cada 3 horas en el primer mes y reducción gradual en ambos grupos. Aquellos trasplantados después de agosto 2008, se les administro Tacrolimus tópico cada 12 horas iniciando el día 15 después de la cirugía junto con prednisolona al 1% y se mantuvo durante todo el seguimiento del estudio. En caso de presentar rechazo, se usó también prednisona 1mg/kg junto con prednisolona tópica. El seguimiento total fue de 3 años. La duración del Tacrolimus promedio fue de 23.1 más/menos 8.4 meses mientras que en el grupo control fue de 24 más menos 12.4 meses. Solo 7 (19.4%) de los injertos del grupo de Tacrolimus presentaron rechazo irreversible vs 16 (44.4%) del grupo control y se observó un menor índice de episodios de rechazo en la terapia

combinada (38.8% vs 61.1%). Como efecto adverso, solo 1 paciente presento ardor ocular posterior a la instilación de Tacrolimus. Los autores concluyen que existe una disminución importante en el riesgo de rechazo cuando se usa Tacrolimus con un rango de 1 de cada 4 pacientes se beneficiaría del uso de terapia combinada con este agente para prevenir un rechazo. (26)

## DISCUSIÓN

El resultado de todos los estudios sugiere que el uso de ciclosporina y micofenolato de mofetilo permiten al injerto corneal de alto riesgo mantenerse libre de rechazo a corto plazo (primer año). Existe una continua falta de estudios comparativos y aleatorizados de protocolos de inmunosupresión, y esto se debe a que la mayoría de los médicos tratan los rechazos según su propia experiencia, con alguna influencia de estudios no controlados. Además de que en algunos estudios utilizan corticoesteroides sistémicos en los primeros 15 días postquirúrgicos y en otros no, lo que provoca que no se puedan realizar comparaciones de resultados.

A pesar de que la información obtenida se encuentra limitada debido a la metodología empleada para la elaboración de esta revisión, algunos de los artículos que se recuperaron de manera inicial para la elaboración de los resultados, presentaban resultados concluyentes e importantes, pero al momento de calificarlos se excluyeron de la revisión por no alcanzar el puntaje mínimo en la escala de OPMER.

Varios protocolos de inmunosupresión sistémica se han usado después de un trasplante corneal, casi siempre usando Ciclosporina A o Tacrolimus. En comparación con receptores de trasplante renal tratados con inmunosupresores orales, son evidentes los malos resultados de la profilaxis en pacientes con trasplante corneal con estos medicamentos, debido al empleo de una dosis más baja del fármaco, profilaxis de corta duración en vez de profilaxis de por vida y el espectro estrecho de actividad dentro de los fenotipos celulares de la monoterapia. Con respecto a esto último, cabe señalar que todos los protocolos de trasplante renal comienzan con al menos un esquema profiláctico doble o triple, que incluya típicamente prednisolona, micofenolato y un antagonista de la calcineurina.

Otra razón adicional de los malos resultados en receptores de trasplante corneal tratados solo con antagonistas de calcineurina, que bloquea la expansión de linfocitos T por bloqueo de IL2, es que la mayoría de las células implicadas en la cámara anterior en un rechazo, no son linfocitos, si no CD14 o monocitos o macrófagos.

Pacientes que han tenido rechazos previos y han sido tratados con ciclosporina A con fracaso en el tratamiento, son candidatos para realizar un cambio a otro inmunosupresor como Tacrolimus.

Algunos autores mencionan que no hay beneficio sobre usar ciclosporina A combinada con corticoides tópicos, sobre el uso de corticoides tópicos solos, aunque en otros estudios se ha recomendado la terapia doble por periodos largos como prevención de rechazo corneal. A pesar de su aparente beneficio, no hay evidencia científica de que algún medicamento sea superior al manejo tradicional del rechazo corneal con corticoesteroides tópicos.

En cuanto a la ciclosporina, para minimizar el riesgo de efectos adversos, se deben mantener unas concentraciones sanguíneas que no excedan los 150ng/ml lo que provoca un gasto importante en laboratorios de rutina de manera constante.

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de Ciclosporina son la reactivación de queratitis herpética, hipertensión arterial, nefrotoxicidad y neutropenia

Algunos autores coinciden en que el Micofenolato de mofetilo es efectivo en el rescate de queratoplastias que han sufrido episodios de rechazo, asociándolo a corticoesteroides tópicos, de tal manera que la transparencia y función corneal se mantiene años después de la cirugía. El micofenolato de mofetilo presentó efectos adversos como dermatitis atópica severa con mala respuesta a tratamiento convencional, temblor, vértigo y síntomas gastrointestinales (nausea, vomito)

. Los efectos adversos más comunes de tacrolimus fueron ardor ocular cuando se emplea de manera tópica, y de manera sistémica; toxicidad renal y predisposición a infecciones.

Algunos autores recomiendan la terapia doble o incluso triple para manejo de esta patología. El uso de otros inmunosupresores sistémicos como Rapamicina, Azatriopina se han estudiado en otros artículos, pero no hay suficiente información para poder realizar una síntesis adecuada a pesar de tener un buen resultado.

## CONCLUSIONES.

Los resultados encontrados en esta revisión, demuestran que no existe un consenso sobre cuál es el mejor tratamiento para prevenir un rechazo corneal a corto y largo plazo, se deben realizar más estudios comparativos para establecer cuál es el tratamiento más apto para prevenir un rechazo corneal de alto riesgo. Actualmente, los esteroides sistémicos y tópicos; continúan siendo la piedra angular como método de tratamiento y prevención de rechazo. El Micofenolato de mofetilo solo o combinado con esteroides; así como el uso de Ciclosporina A sola, o con esteroides, son una opción adecuada para tratar y prevenir un rechazo corneal.

La elección del fármaco se debe individualizar según su costo, comorbilidades del paciente y efectos adversos.

El uso de inmunosupresores aumenta la sobrevida del injerto corneal de alto riesgo aproximadamente entre 50%-75% a 1 año posterior al trasplante corneal.

Se necesitan nuevos estudios comparativos y de casos y controles de mayor calidad que contengan una mayor población, para entender mejor esta patología y su tratamiento.

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION**

Como limitaciones de esta revisión, al momento de realizar la selección de las palabras claves, se encontró que existen términos que no están indexados como descriptores MeSh, por lo que al momento de emparejar los criterios de inclusión con las palabras clave, se pierde mucha información actualizada. Un ejemplo de esto es el hecho de que no existe una definición de trasplante corneal de alto riesgo en MeSh y esto es causa de que muchos artículos queden fuera de la búsqueda. Aun se necesita más evidencia sobre los tratamientos de un trasplante corneal de alto riesgo y nuevos medicamentos que están en fase 2 de estudio.

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento

## BIBLIOGRAFIA

1. González-Pérez MK, Neri-Vela R, Quintero-Castañón R. El trasplante de córnea en México. Antecedentes históricos. *Rev Mex Oftalmol.* el 1 de octubre de 2012;86(4):187–90.
2. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg.* agosto de 1989;5(4):258–61.
3. Rojas Dosal JA. Trasplante de córnea. *Rev Hosp Jua Mex.* 2000;67(3):139–43.
4. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res.* julio de 2019;150(1):7–22.
5. Barraquer RI, Pareja-Aricò L, Gómez-Benlloch A, Michael R. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. *Medicine (Baltimore).* el 26 de abril de 2019;98(17):e15274.
6. Verdiguél-Sotelo K, Carrasco-Quiroz A, Rangel-Servín J. Categoría pronóstica de trasplante corneal en un centro de referencia\*. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(6):738–45.
7. Stechschulte SU, Azar DT. Complications after penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40(1):27–43.
8. Gittins-Nuñez LO, Castillo-Martín ED del, Huerta-Albañil I, Ríos-Prado R, Soto-Dávila MA. Factores de riesgo y frecuencia de rechazo en pacientes con queratoplastia penetrante. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(2):190–5.
9. Niederkorn JY, Larkin DFP. Immune privilege of corneal allografts. *Ocul Immunol Inflamm.* junio de 2010;18(3):162–71.
10. Yin J. Advances in corneal graft rejection. *Curr Opin Ophthalmol.* el 1 de julio de 2021;32(4):331–7.
11. Armitage WJ, Goodchild C, Griffin MD, Gunn DJ, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk Corneal Transplantation: Recent Developments and Future Possibilities. *Transplantation.* diciembre de 2019;103(12):2468–78.
12. Chow S-P, Cook SD, Tole DM. Long-Term Outcomes of High-Risk Keratoplasty in Patients Receiving Systemic Immunosuppression. *Cornea.* noviembre de 2015;34(11):1395–9.
13. Coster DJ, Williams KA. Management of high-risk corneal grafts. *Eye Lond Engl.* noviembre de 2003;17(8):996–1002.

14. Price MO, Thompson RW Jr, Price FW Jr. Risk Factors for Various Causes of Failure in Initial Corneal Grafts. *Arch Ophthalmol*. el 1 de agosto de 2003;121(8):1087–92.
15. Chong E-M, Dana MR. Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol*. el 1 de junio de 2008;28(3):209–22.
16. Sakowska J, Glasner P, Zieliński M, Trzonkowski P, Glasner L. Corneal Allografts: Factors for and against Acceptance. *J Immunol Res*. 2021;2021:5372090.
17. Lee JJ, Kim MK, Wee WR. Adverse effects of low-dose systemic cyclosporine therapy in high-risk penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. julio de 2015;253(7):1111–9.
18. Javadi MA, Feizi S, Karbasian A, Rastegarpour A. Efficacy of topical ciclosporin A for treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes. *Br J Ophthalmol*. noviembre de 2010;94(11):1464–7.
19. Unal M, Yücel I. Evaluation of topical ciclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. octubre de 2008;92(10):1411–4.
20. Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol*. septiembre de 2002;86(9):988–92.
21. Poon AC, Forbes JE, Dart JK, Subramaniam S, Bunce C, Madison P, et al. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. diciembre de 2001;85(12):1464–9.
22. Chatel M-A, Larkin DFP. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk. *Am J Ophthalmol*. agosto de 2010;150(2):179–84.
23. Reinhard T, Reis A, Böhringer D, Malinowski M, Voiculescu A, Heering P, et al. Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. junio de 2001;239(5):367–72.
24. Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E, Spelsberg H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty

patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* noviembre de 1999;83(11):1268–71.

25. Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, Omoto M, Shimazaki J. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine. *Cornea.* noviembre de 2014;33(11):1157–63.
26. Magalhaes OA, Marinho DR, Kwitko S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: a cohort study. *Br J Ophthalmol.* noviembre de 2013;97(11):1395–8.

## ANEXOS.

# OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica

Dr. Mauricio Pierdant-Pérez

### I

## Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
<b>Patología/Pacientes/ fenómeno a estudiar</b>	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	0
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	0
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	0

### II

## Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	0
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	0
<b>Cálculo del tamaño muestral</b>	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	0

### III

## Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	0
<b>Calidad de la medición de las variables</b>	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclass y límites de Bland y Altman) ?	0
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	0

### IV

## Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	0
<b>Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo</b>	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	0
Planteamiento de modelos para el control de confusores	En caso de requerir control de confusores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	0

### V

## Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
<b>Estimador y medición de la precisión</b>	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	0
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	0
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	0

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMEP.

**PUNTAJE TOTAL:**

0
---

**Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia**

Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

*Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE***Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE**

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo	Efecto	Alta
		-1 importante	+1 grande	
Estudios observacionales	Baja	-2 muy importante	+2 muy grande	Moderada
		Inconsistencia	Dosis-respuesta	
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante	Todos los factores de confusión:	Baja
		No evidencia directa	+1 reducirían el efecto observado	
		-1 importante	+1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	
-2 muy importante				
Sesgo de publicación				
-1 probable				
-2 muy probable				

*Anexo 3. Clasificación Nivel de Evidencia GRADE*