

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SITUACIÓN DEL TRASPLANTE DE CÓRNEA
EN LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO
SOCIAL ANTES Y DESPUÉS DE LA LEY DE
DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y
TEJIDOS HUMANOS EN COSTA RICA EN EL
PERIODO 2001-2018

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Oftalmología para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología

SUSTENTANTE

MANUEL ALFONSO MONGE SALAZAR

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño a mi esposa, Stephanie Rojas G. por su darme su apoyo, por soportarme con paciencia durante los tiempos de estrés y traspasadas que implicó la confección de esta tesis. También por su incondicional compañía y aliento durante los 4 años de estudio en el posgrado de Oftalmología.

A mis padres, quienes siempre han sido motivadores de mis logros y han apoyado cada una de las etapas que me han conducido a quien soy hoy.

A mis amigos y compañeros, presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio, compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas conmigo.

Agradecimientos

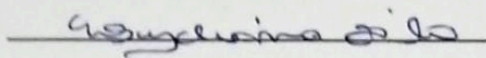
Al Dr. Rafael A. García Sáenz, por que más que un jefe, fue Líder. Capaz de enseñarnos, al tiempo en que nos inspiró a amar profundamente lo que hacemos, mucho mas allá de un oficio. Y por haber asumido la dirección de posgrado durante el tiempo de emergencia nacional por la COVID-19, gestión que me ha permitido completar mi formación como especialista, alegre de poder ponerme al servicio de mis pacientes.

A mis profesores, quienes sin un verdadero incentivo mayor al de su vocación docente, me han transferido conocimientos y guiado en cada paso de la adquisición de técnicas quirúrgicas necesarias para mi desempeño profesional presente y futuro.

Al Dr. Jorge Ramírez Boza y la Dra. Imelda Ramírez Jiménez, su ayuda y guía hicieron posible el desarrollo y finalización de esta tesis. Además, por sus muchos consejos a lo largo de estos 3 años de residencia.

Al Dr. Randal Ulate Piedra, quien durante su gestión como director de posgrado luchó por la calidad y excelencia académica, de lo cual he salido gratamente beneficiado.

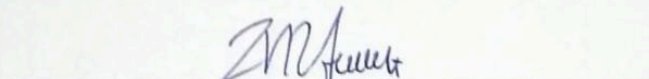
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología



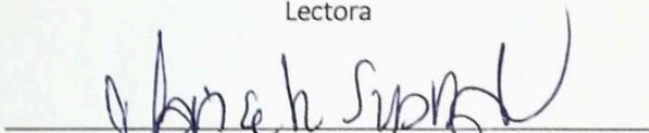
Dra. Lydiana Ávila De Benedictis.
Directora de Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Jorge Ramírez Boza
Profesora Guía



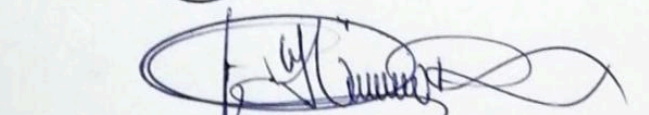
Dra. Imelda Ramírez Jiménez
Lectora



Dra. Marisela Salas Vargas
Lectora



Dr. Rafael A. García Sáenz
Coordinador del Programa de Posgrado en Oftalmología



Dr. Manuel Alfonso Monge Salazar
Sustentante

Índices y Contenidos

Tabla de contenido

Índices y Contenidos	vii
Resumen (español)	x
Resumen (Inglés)	xi
Índice de Gráficos	xii
Índice de Cuadros	xv
Lista de Abreviaturas	xvi
Introducción	1
Marco Teórico	4
La cornea: generalidades	4
Historia del Trasplante de Córnea	6
Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos.	7
Metodología	11
Muestra	13
Poder estadístico	14
Resultados	15
Análisis Poblacional	15
Tejidos captados	15
Solicitud de ingreso a lista de espera	19

Numero de trasplantes.....	22
Tiempo de espera por trasplante.....	25
Edad al momento del trasplante.....	28
Zona de Origen del Paciente Trasplantado.....	30
Centro donde se Realiza el Trasplante	34
Diagnóstico del paciente trasplantado.....	35
Lateralidad del ojo Trasplantado.....	37
<i>Analisis Muestral</i>	39
Características generales.....	39
Donadores fallecidos por sexo	41
Donadores por edad.....	42
Donadores por edad y sexo	43
Tipo de muerte.....	47
Causa de muerte	48
Establecimiento de captación del tejido.....	50
Rechazo de los tejidos	51
Tipo de cirugía.....	53
<i>Análisis multivariado</i>	54
<i>Análisis Bivariado</i>	58
<i>Modelo multivariado</i>	60
Pruebas de bondad de ajuste	64
<i>Análisis</i>	66
Trasplante de córnea en Costa Rica	66
El antes y después del cambio del marco legal en materia de trasplante en Costa Rica.....	70
Análisis de Regresión Logística.....	73

Conclusiones	75
Bibliografía:	76
ANEXOS.....	79
ANEXO 1. Componentes del gráfico de caja (Box Plot).....	79
ANEXO 2. Distribución anual absoluta del número de corneas captadas, cantidad de cirugías realizadas y número de ingreso a listas de espera, del 2001 al 2018.....	80

Resumen (español)

El presente estudio pretende analizar la base de datos del banco de ojos de la CCSS, con la intención de estudiar la demografía de la patología corneal asociada a trasplante de cornea en el país y las tendencias en cirugía de trasplante de cornea durante las últimas dos décadas. Además de identificar las diferencias observables en los periodos previos y posterior a la entrada en vigencia de la ley 9222 en cuanto a la capacidad institucional de captación de tejidos y por lo tanto de su utilización para tratar pacientes con patología corneal, la calidad de tejido corneal captado (según determinantes indirectos como la edad del donador) y el tiempo en lista de espera para el paciente que requiere de un procedimiento de trasplante.

El diseño metodológico consiste en un estudio retrospectivo de revisión de base de datos en su mayoría. Dado que la base de datos ha sufrido modificaciones para ajustarse a los requerimientos de las autoridades en salud y la realidad nacional, se utilizó además un muestreo irrestricto aleatorio con 95% de confiabilidad, permitiendo una probabilidad de error máximo del 5% para la recolección de datos de las variables que se desea estudiar y que no constaran en la base de datos para todos los periodos estudiados. Para el análisis de las variables se utilizó estadística descriptiva, comparaciones entre medidas de tendencia central, y un modelo de regresión logística multivariado.

Los criterios de inclusión consisten a la totalidad de los datos contenidos en la base de datos del banco de ojos de la CCSS, sin que ningún dato se excluyera según edad, género, etnia ni origen geográfico. Se excluyó del análisis las líneas de registro incompletas, esto es, cuando para un paciente registrado en la base de datos, se omitió incluir variables que si correspondía tabular para el año en cuestión. Las variables estudiadas fueron: Cantidad de Trasplantes realizados por año, Cantidad de tejidos captados, Tiempo de espera por trasplante, Edad del receptor, Edad al fallecimiento, Sexo del donante fallecido, Provincia de residencia del receptor, Centro donde se realiza el trasplante, Establecimiento de origen del receptor, Tipo de muerte, Causa primaria de muerte del donador, Fecha solicitud de trasplante, Fecha de trasplante, Diagnóstico del paciente receptor, Tejido rechazado(Si/no), Causa de rechazo, Lateralidad del ojo trasplantado y Tipo de cirugía.

Conclusiones: El Presente estudio logra sentar precedente al describir las tendencias la patología corneal responsable de trasplante de cornea en nuestro país durante las últimas dos décadas, las tendencias en captación de tejidos, y las variables relacionadas tanto a los pacientes trasplantados como a los pacientes donadores de tejido corneal en nuestro país. Además, se logró evidenciar diferencias importantes al comparar los periodos antes y después del año 2014. Es importante mencionar que, aunque este estudio si logra evidenciar tendencias en los análisis longitudinales, y diferencias al comparar los dos periodos estudiados, es evidente que existen múltiples factores que influyen a las variables y que es muy probable que las modificaciones en el marco legal como la entrada en vigencia de la ley 9222 y su reglamento expliquen únicamente parte de los cambios observados.

Este trabajo sienta una base para futuros trabajos clínicos, y para comparaciones respecto a la realidad nacional y la epidemiología de la patología relacionada con trasplante de cornea en nuestro país.

Resumen (Inglés)

The present study aims to analyze the database of the CCSS national Eye Bank, with the intention of studying the demography of corneal pathology associated with corneal transplantation and trends in corneal transplant surgery in our country during the last two decades. In addition to identifying the observable differences in the periods before and after the year 2014, when the law 9222 came into force, in terms of the institutional capacity for tissue uptake and therefore its use to treat patients with corneal pathology, the quality of corneal tissue captured (according to indirect determinants such as the age of the donor) and the time on the waiting list for the patient who requires a transplant procedure.

The methodological design consists mostly of a retrospective study of database review. Given that the database has undergone modifications to adjust to the requirements of the health authorities and the national reality, an unrestricted random sampling with 95% reliability was also used, allowing a maximum error probability of 5% for the collection of data of the target variables but that were not included in the database for all the periods studied. For the analysis of the variables, descriptive statistics, comparisons between measures of central tendency, and a multivariate logistic regression model were used.

The inclusion criteria consist of all the data contained in the CCSS eye bank database, without any data being excluded according to age, gender, ethnicity or geographical origin. Incomplete record lines were excluded from the analysis, that is, when information was registered in the database while omitting to include variables that should have been tabulated for the year in question.

The variables studied were: Number of transplants performed per year, Number of tissues captured, Waiting time for transplantation, Age of the recipient, Age at death, Sex of the deceased donor, Province of residence of the recipient, Center where the transplant is performed, Establishment of origin of the recipient, Type of death, Primary cause of death of the donor, Date of transplant request, Date of transplant, Diagnosis of the recipient patient, Rejected tissue (Yes / no), Rejection cause, Laterality of the transplanted eye and Type of surgery .

Conclusions: The present study manages to set a precedent by describing the trends in the corneal pathology responsible for corneal transplantation in our country during the last two decades, the trends in tissue uptake, and the variables related to both transplant patients and donor patients. of corneal tissue in our country. In addition, it was possible to show important differences when comparing the periods before and after 2014. It is important to mention that although this study does show trends in the longitudinal analyzes, and differences when comparing the two periods studied, it is evident that there are multiple factors that influence the variables and that it is very likely that modifications in the legal framework such as the entry into force of Law 9222 and its regulations explain only part of the observed changes.

This work lays a basis for future clinical studies, and for comparisons with respect to the national reality and the epidemiology of the pathology related to corneal transplantation in our country.

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa del número de corneas captadas por año. 2001 al 2018.	17
Gráfico 2: Distribución absoluta del número de corneas captadas por año de estudio del 2010 al 2013 y 2015 al 2018.	18
Gráfico 3: Distribución absoluta y relativa del número de solicitudes realizadas por año. 2001 al 2018.	19
Gráfico 4: Distribución absoluta y relativa de los trasplantes de cornea realizadas según momento de la ley por año, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018) de acuerdo a año de solicitud.	20
Gráfico 5: Distribución absoluta y relativa del número de solicitudes realizadas según momento de la ley por mes, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018).	21
Gráfico 6: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados por año. 2001 al 2018.	22
Gráfico 7: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados según momento de la ley, antes de la nueva normativa (2010 al 2013) y después de la nueva normativa (20015 al 2018).	23
Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados según momento de la ley por mes, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018).	24
Gráfico 9: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según periodo de estudio. 2010 a 2013 y 2015 a 2018.	26
Gráfico 10: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según hospital y año de estudio.	27
Gráfico 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al trasplante, según periodo de estudio. 2001 a 2013 y 2015 a 2018.	28
Gráfico 12: Costa Rica. Relación absoluta y relativa entre los años de solicitud 2001.2006, 2012 y 2018 según la edad (años).	30
Gráfico 13: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado antes y después de la norma. 2000 al 2013 y 2015 a 2018.	31
Gráfico 14: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado, según año de solicitud del trasplante. 2001 al 2018.	32
Gráfico 15: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado, según año de solicitud del trasplante. 2001 al 2018.	33

Gráfico 17: Distribución relativa del establecimiento donde se realizó el trasplante antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.	35
Gráfico 18: Distribución relativa del diagnóstico de los pacientes trasplantados antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.....	36
Gráfico 19: Distribución relativa de los diagnósticos de los pacientes trasplantados, según año, del 2001 al 2018.....	37
Gráfico 20: Distribución relativa de la lateralidad del trasplante antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.....	38
Gráfico 21: Distribución absoluta y relativa del número de tejidos oculares empelados por año y momento. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	40
Gráfico 22: Distribución relativa del número de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma y sexo de los donadores. 2006 al 2009 y 2015 a 2018	41
Gráfico 23: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según momento. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.....	42
Gráfico 24: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y antes de la norma. 2006 a 2009.	44
Gráfico 25: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y después de la norma. 2015 a 2018.....	45
Gráfico 26: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y momento de la ley. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	45
Gráfico 27: Distribución relativa del tipo de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	48
Gráfico 28: Distribución relativa de la causa de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	49
Gráfico 31: Distribución relativa del establecimiento donde falleció el donante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	51
Gráfico 32: Distribución relativa del rechazo del tejido utilizado antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	52
Gráfico 33: Distribución relativa del tipo de cirugias de trasplante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	53
Gráfico 28: Distribución relativa de la causa de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	55
Gráfico 29: Distribución relativa del establecimiento donde falleció el donante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	55

Gráfico 34: Influencia de las variables independientes en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).	63
Gráfico 31: Curva característica para la variable dependiente: el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).....	65

Índice de Cuadros

Cuadro 1: Cálculo del tamaño muestral para el total de tejidos oculares por año.....	13
Cuadro 2: Distribución absoluta y relativa del número de corneas captadas por año. 2001 al 2018.	16
Cuadro 3: Estadísticas descriptivas del número de corneas captadas por año de estudio del 2010 al 2013 y 2015 al 2018.....	18
Cuadro 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según periodo de estudio. 2000 a 2013 y 2015 a 2018.....	26
Cuadro 5: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al trasplante, según periodo de estudio. 2000 a 2013 y 2015 a 2018.....	29
Cuadro 6: Distribución absoluta y relativa del número de tejidos oculares empelados por año y momento. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.....	39
Cuadro 7: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según momento. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.....	43
Cuadro 8: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y momento de la norma. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.	46
Cuadro 9: Costa Rica. Variables a utilizar en el modelo de regresión logística.	56
Cuadro 10: Costa Rica. Variables significativas al 25% en el modelo de regresión logística.	58
Cuadro 11: Influencia de las variables independientes en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).	61
Cuadro 12: Influencia de las variables independientes estandarizadas en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).	64

Lista de Abreviaturas

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

DALK: Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda, por sus siglas en inglés.

DMEK: Queratoplastia Endotelial de Membrana de Descemet, por sus siglas en inglés.

DSAEK: Queratoplastía endotelial automatizada de membrana de Descemet

MIA: Muestreo Irrestricto Aleatorio

QBP: Queratopatía Bulosa Pseudofaquica

QPP: Queratoplastia Penetrante Profunda

Introducción

El ojo es un órgano complejo, encargado de transformar los haces de luz que se proyectan desde el objeto observado, en señales eléctricas que viajan por la vía visual hasta los centros integradores de la visión en la corteza cerebral(1). La completa claridad de los medios oculares es un requisito indispensable para el adecuado desempeño visual. Sin embargo, múltiples patologías pueden alterar la forma de la córnea o limitar su transparencia al punto en que la función visual se ve significativamente afectada. El trasplante de córnea es una cirugía que se realiza con la intención de devolverle transparencia y mejores cualidades refractivas a una cornea previamente dañada, a partir de un tejido donador.

Los primeros intentos de devolverle la claridad a una cornea opaca datan de principios de los 1800s. Con múltiples descripciones de intentos fallidos, que abarcaron la inclusión de fragmentos de vidrio en el estroma corneal, la colocación de láminas de celulosa que eran sujetadas con ganchos al reborde corneal y los múltiples intentos de queratoplastia penetrante en animales y humanos. Sin embargo, no fue sino hasta comienzos de los 1900s cuando cirujanos como Zirm, Elschmig, Filatov, Castroviejo y Tudor, publicaron series de casos en que demostraban versiones depuradas de la técnica que lograban trasplantes exitosos en un 40-80% de los casos (2,3). Desde entonces el trasplante de córnea dejó de ser un asunto experimental, y se convirtió en una técnica cada vez más exitosa y utilizada en la práctica clínica.

En la actualidad se cuenta con un abanico de técnicas de trasplante que incluyen el trasplante de espesor completo o QPP(4), los trasplantes de espesor parcial(5), los injertos tectónicos(6,7), entre otros. La QPP se realiza en casos en los que todas las capas de la córnea están afectadas, ya sea en su transparencia o morfología, tal sería del caso una cicatriz producto de un trauma penetrante, una ulcera corneal severa previa, ectasias y distrofias corneales(8,9). El DALK y el DMEK, son ejemplos de técnicas para trasplante de espesor parcial (o lamelar), útiles en casos en los que únicamente se han visto afectadas capas específicas de la cornea (10)(11).

En nuestro país, el ente público encargado de velar por la captación, almacenaje y distribución de las corneas donantes es el Banco de Ojos de Costa Rica. Este centro pertenece a la CCSS, actualmente con sede en la Clínica Oftalmológica, ubicado en San José, Costa Rica. Desde su creación alrededor del año 1998, el Banco de Ojos es el único ente estatal encargado de velar por el desarrollo de las

actividades relacionadas a captación y utilización de tejido ocular en la CCSS, por lo tanto, la estadística allí recolectada es un reflejo de la práctica oftalmológica pública a nivel país. La actual base de datos electrónica consta de información desde el año 2001, tiempo alrededor del cual se da el traslado del banco de ojos desde el Hospital México, su sede inicial, a la Clínica Oftalmológica, donde se mantiene actualmente.

Previo al 2014, la captación de tejidos corneales y actividades relacionadas se desarrollaban dentro de un marco legal compuesto por artículos pertenecientes a leyes separadas, sin que existiera una ley específica que regulara lo relacionado con el trasplante de órganos y tejidos en nuestro país. El 13 de marzo del 2014, entró en vigencia en nuestro país la Ley 9222(12), Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos, la cual trajo consigo un abanico de cambios que fueron percibidos por el Banco de Ojos, el personal encargado de la captación de tejido corneal, los profesionales en salud encargados de los trasplantes y los pacientes en lista de espera de dichos tejidos.

Entre algunos de los cambios introducidos estuvo el derogamiento del artículo 4 de la Ley 6948, que autorizaba de manera automática a todos los patólogos y cirujanos oftalmólogos a la extracción inmediata de las corneas de cadáveres que se encontraran a disposición de las autoridades estatales, y el artículo 8 de la misma ley, que indicaba que las corneas podían ser extraídas en la morgue judicial siempre que el cadáver se encontrara allí por causa de muerte accidental. De esta manera, previo a la entrada en vigencia de la Ley 9222, y de acuerdo a lo establecido en el artículo 9 de la Ley 7409 de 1994, se operaba bajo un principio de presunción para la extracción de corneas donantes, asumiéndose que los cadáveres que se encontraran en centros capacitados y autorizados para la captación de corneas, eran donantes a no ser que hubieran manifestado lo contrario en vida. Posterior a la entrada en vigencia de la ley 9222, en la que la córnea es expresamente considerada un órgano (artículo 3) y el artículo 23 (Título II, Capítulo II sobre la *Obtención de Órganos y Tejidos Provenientes de Donador Fallecido*), se establece la necesidad de que el donante haya manifestado su anuencia a ser donante en vida, o en su defecto, que se obtenga consentimiento informado de los familiares cercanos de consanguinidad (artículo 24).

La ley 9222 además establece que la persona o personas encargadas de procurar el consentimiento informado por parte de familiares, cuando se requiera, debe ser alguien diferente de la persona que extrae el tejido. Esto implica que el personal extractor debe esperar a que el procurador del consentimiento, finalice el procedimiento de toma de consentimiento, en tiempo oportuno de viabilidad de los tejidos.

Las modificaciones introducidas por esta ley, entre ellas el cambio de la extracción por presunción del donante a la necesidad de consentimiento expreso, generaron un impacto que ha sido evidente en la clínica y que se presume podría haber generado un decaimiento en el número de corneas captadas por los servicios encargados en las instalaciones de la CCSS. Es importante mencionar que el principio de presunción es utilizado para la extracción de órganos en gran parte de América Latina, y que de acuerdo al último estudio comparativo de las legislaciones vigentes en lo relacionado a Trasplante de órganos y tejidos en América Latina, México y España, realizado por la Organización Mundial de la Salud, 13 de las 19 legislaciones analizadas funcionaban bajo el principio de presunción (13).

La intención de este protocolo es realizar un análisis retrospectivo de las bases de datos del Banco de Ojos de la CCSS, que permita una comparación objetiva de las variables relacionadas a la captación de corneas para trasplante y al trasplante de tejido corneal en seres humanos en Costa Rica antes y después de la introducción de ley 9222 y el reglamento de la ley. Esto con el objetivo de definir si realmente existe alguna modificación a la práctica clínica, el volumen o la calidad de tejidos captados y la capacidad institucional de proveer de tejido para trasplante a los pacientes que lo ameritan. Este estudio buscará de manera secundaria indicadores que permitan valorar de manera directa o indirecta la evolución de la patología corneal en Costa Rica y su manejo con las técnicas de trasplante corneal. No existe evidencia científica generada en nuestro país relacionada a la captación de tejidos corneales, este será el primer estudio de esta naturaleza realizado en el Banco de Ojos de la CCSS.

Marco Teórico

La cornea: generalidades

El ojo humano es un órgano complejo. Su pared se compone, de afuera hacia adentro, de tres túnicas: Una Túnica fibrosa externa, la túnica uveal y la túnica nerviosa. Esta última incluye tejidos como la retina y el epitelio pigmentario y se encarga de la transformación de las señales luminosas a una señal eléctrica que pueda ser transmitida por medio del nervio óptico hasta las zonas 17, 18 y 19 de Brodmann donde se integra la visión. La túnica uveal, también llamada túnica vascular, se compone por tejidos como la coroides y el estroma del iris, y se trata de uno de los tejidos más vascularizados del cuerpo. La túnica fibrosa, corresponde a la capa más externa del ojo, se compone de estructuras ricas en colágeno y glucosaminoglucanos que brindan sostén y mantienen la forma del globo ocular. La cornea corresponde a la porción más anterior de esta última, y se caracteriza porque, además de su resistencia, es un tejido transparente y la única ventana a través de la cual la luz puede ingresar al ojo sano.

Para comprender la importancia que posee la cornea en el sistema óptico del ojo, no basta con pensar en esta como un sitio de entrada de luz únicamente, sino más bien, como el primer lente que encuentra la luz a su entrada al órgano. Se comporta como un lente convergente, con un promedio de 43-46D de poder para la población normal, lo que se corresponde a 2/3 partes del poder refractivo del ojo. Dicho de esta manera, no solamente se debe enfatizar sobre la relevancia de que la cornea sea capaz de mantener su transparencia, sino también de garantizar las condiciones apropiadas para una adecuada y homogénea refracción del frente de luz(14).

La cornea es una estructura compuesta a su vez por 5 capas. Un epitelio plano estratificado compuesto por 5 capas de células encargado del mantenimiento de la superficie corneal. Las células más superficiales poseen en su membrana apical un revestimiento de glucoproteínas denominado glucocaliz, mismo que garantiza una superficie hidrofílica y que permite que la lágrima se distribuya de manera homogénea por toda la superficie corneal. El mantenimiento de este glucocaliz es de vital importancia, ya que una superficie corneal enferma y carente de este revestimiento, presentará defectos de homogeneidad de la película lagrimal, lo que afecta de manera significativa la presencia de aberraciones ópticas y la consiguiente función visual, incluso en una cornea aun transparente. La segunda capa es la membrana de Bowman, una capa aregenerativa secretada desde la embriogénesis

que provee soporte a la membrana basal epitelial, compuesta principalmente por colágeno tipo I. El Estroma corneal constituye aproximadamente el 90% del espesor de la cornea, formado predominantemente por colágeno, Queratocitos, glucoaminoglicanos y otros compuestos de la matriz extracelular. La cuarta capa es la membrana de Descemet, compuesta predominantemente por colágeno tipo IV. Esta última es en realidad la membrana basal de la quinta capa, o endotelio corneal. El endotelio corneal es una monocapa de células planas, diferenciadas desde la embriogénesis y aunque actualmente existen líneas de investigación que parecen prometedoras respecto a la capacidad de inducir la replicación de estas células mediante la aplicación de fármacos, las células carecen de capacidad de replicación en el adulto, en condiciones normales.

El Endotelio Corneal es muy susceptible al daño inducido por agentes lesivos, dentro de los cuales pueden incluirse patologías inflamatorias del segmento anterior del ojo, trauma, agentes tóxicos incluidos algunos medicamentos tópicos oculares, y de particular importancia en este trabajo, el daño inducido por eventos quirúrgicos previos. Debido a la importante función que cumple el endotelio manteniendo la homeostasis corneal, en los casos en que la densidad celular disminuya por debajo de 700 células por mm², se desencadena a una patología denominada Queratopatía Bulosa. En esta, el endotelio ya no se encuentra en la capacidad de mantener el balance hídrico de la cornea y la misma se edematiza, produciéndose en fases tempranas un engrosamiento del estroma, y quistes de líquido. En fases tardías, se progresa a la formación de bulas superficiales que se erosionan generando grandes defectos de superficie, remodelamiento del tejido y formación de cicatrices (leucomas corneales). Todos estos cambios derivan en la pérdida de la transparencia corneal, con el consiguiente deterioro en la calidad de vida del paciente. Los casos en los que el desencadenante del daño endotelial mencionado sea una cirugía de catarata, se les nomina queratopatía bulosa pseudofáquica.

Como previamente mencionado, la cornea no solamente debe mantener su transparencia para permitir la entrada de la luz al ojo. Sino que además debe mantener homogeneidad en su superficie y cada una de sus capas y conservar una curvatura fisiológica en su superficie anterior y posterior. La cornea es lente con mayor poder refractivo del ojo (2/3 partes del poder refractivo total). En los casos en los que la cornea pierde su forma regular o presenta cambios en su curvatura, se generan aberraciones ópticas que impiden la visión incluso al punto ser causa de ceguera legal, aun cuando la cornea mantenga su transparencia. Un ejemplo de esto es una herida corneal, aun cuando en ocasiones no genere una cicatriz que obstruya la totalidad del paso de la luz, o que no afecte del todo

el eje visual, si puede ocasionar deformidades significativas. Otro ejemplo serían las ectasias corneales. Estas consisten en un grupo de enfermedades dentro de las que se incluye el queratocono, queratocono posterior, la degeneración marginal pelúcida y el queratoglobo, en las que ocurre una deformación y adelgazamiento, usualmente progresivo y que lleva a astigmatismo irregular y gran la inducción de aberraciones de alto orden, con la consiguiente mala visión(15). También existen casos en los que una ectasia corneal puede desencadenarse luego de un procedimiento quirúrgico refractivo sobre la cornea, como en casos de Queratotomía Radiada y procedimientos laser como en el caso de LASIK.

Recientemente fue publicado un metaanálisis epidemiológico exhaustivo que analizó datos del Global Vision Database entre 1990 y el 2015. El Estudio incluyó datos de 288 estudios y un total de 3 982 541 pacientes. De acuerdo a los resultados del estudio, el modelo de regresión estima una población mundial con limitaciones visuales de aproximadamente 216 millones de personas, de las cuales 4.5 millones serian secundarias a perdida de la claridad corneal(16).

Historia del Trasplante de Córnea

La cirugía corneal no es algo reciente. El concepto de eliminar una opacidad corneal por medio de una técnica que podría considerarse un tipo de queratectomía data de los tiempos de Galeno (Grecia, 130-200dC)(17). En 1757 Erasmus Darwin describe de manera teórica un instrumento que podría utilizarse como trepano para realizar una extirpación lamelar de la cornea leucomatosa y permitir la reparación por segunda intención(18).

A finales de los 1700 Guillaume Pellier Quengsy describe un tipo de queratoprótesis diseñada a partir de un vidrio convexo montado en un anillo de plata. Posteriormente, médicos como Franz Reisinger, Karl Himly, Gottlieb Henrich y Samuel Bigger realizaron procedimientos exitosos en animales realizando diversas técnicas de trasplante de tejido donante vivo. Von Hippel tenía el concepto de que la transparencia corneal venía principalmente de un endotelio integro, por lo que dedicó mucha de su practica quirúrgica a técnicas de injerto lamelar con xenoinjertos, que fueron utilizadas en seres humanos hasta después de la Primera Guerra Mundial. El primer trasplante lamelar corneal con aloinjerto en seres humanos se le atribuye a Eduard Zimm quien utilizando el trepano de von Hippel logró una visión de 6/3 luego de que el paciente se encontrara en visión de *cuenta dedos*. El Primer trasplante penetrante fue realizado por Eschnig en 1914 (19).

Aportes importantes fueron hechos por cirujanos como Vladimir Filatov, Thomas Tudor, Zdanko Nizetic, Reinhard Driede entre otros (2,3). Ramos Castroviejo fue pieza importante ya que sus trabajos en el Eye Institute of Presbyterian Hospital tuvieron un impacto a nivel mundial, popularizando la técnica en el mundo entero (20)

Como se mencionó, la cirugía corneal en humanos inició en realidad con los trasplantes lamelares anteriores, a principios de los 1900. Migrando luego al trasplante corneal penetrante que brindaba mejores resultados, con las técnicas y equipos disponibles en el momento. En 1979 Enrique Malbrán y Gasset realizaron un tipo de queratectomía lamelar anterior en 1966 que no logró popularidad ya que las limitaciones tecnológicas no permitieron un plano reproducible de disección y generaron irregularidades que limitaron el resultado refractivo(21). En 1999 Melles describe el *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK)*(22), técnica vigente a la fecha, y perfeccionada por Anwar y Teichmann en el 2002.

Las técnicas de queratoplastia lamelar posterior como el DSEK, DMEK y DSAEK se popularizaron hasta después del año 2000 (23–26).

Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos.

Respecto a este apartado, todas las normativas, artículos y reglamentos aquí citados, pueden ser encontrados en la pagina web del *Sistema Costarricense de Información Jurídica* (27).

En 1974 se crea la Ley 5560 *de trasplante en seres Humanos*. Esta Ley estuvo en vigencia 20 años, tiempo durante el cuál, se da la creación del Banco de Córneas de la Asociación filantrópica de Leones de Costa Rica. La Ley 6948 de 1984, declara de interés nacional la creación de este banco de Corneas y crea lineamientos para su funcionamiento. Durante este período, el Club de Leones como ente fiscalizador trabaja en conjunto con el servicio de oftalmología del Hospital Calderón Guardia de la CCSS, con sede de funcionamiento para este Banco en un edificio contiguo a dicho hospital.

En 1994 la Ley 7409 entra en vigencia y deroga a la Ley 5560. Alrededor del año 1998, producto de procesos de auditoria y mejoras en el funcionamiento por parte de las autoridades en salud de la época, se decide desligar el banco de corneas de la asociación de leones y trasladarlo a la CCSS. Por este motivo, y gracias a la dedicación de profesionales como el Dr. Carlos Dorado Quesada, Oftalmólogo del Hospital México, y el Dr. Longino Soto Pacheco, jefe de sección de cirugía de dicho

centro durante esa época, se da la creación del Banco de Ojos de Costa Rica de la CCSS, con sede en el Hospital México. Este nuevo banco, ahora desligado del Club de Leones operaba dentro del marco legal comprendido por la ley 6948 y la 7409 y sus reglamentos.

Es en el año 2002, cuando se da la inauguración de la Clínica Oftalmológica de la CCSS, momento en el que se traslada el Banco de Ojos desde el Hospital México, con su equipo y personal a la Clínica Oftalmológica de la CCSS como nuevo centro de operaciones, sitio donde se mantiene hasta la fecha. Como Mencionado, los procedimientos de captación de tejidos oculares y lo relacionado a su procesamiento, almacenamiento, distribución y uso terapéutico en seres humanos seguía reglamentado por un marco de legalidad construido en torno a la ley 6948 y 7409. No fue sino hasta el 2014 que entró en vigencia la Ley 9222 y su reglamento, que entro en vigencia hasta dos años después. Esta nueva ley, mas extensa y rica que su predecesora, amplió las definiciones pertinentes, aglomeró en un solo documento lo relacionado a donadores, receptores, Bancos de Órganos, entes y consejos reguladores, así como a la normativa penal, y sanciones relacionadas. Algunos de los cambios más notorios, y relevantes para este análisis se resaltan a continuación.

En primera instancia, la Ley 9222, en el artículo 3, aclara la definición legal de órgano como:

*parte diferenciada y vital del cuerpo humano constituida por diversos tejidos que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un grado importante de autonomía y suficiencia. En este sentido, son órganos: los riñones, el corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas, el intestino, **las córneas**, la piel, el tejido óseo y cuantos otros con similar criterio puedan ser extraídos y trasplantados de acuerdo con los avances científico-técnicos.*

Previamente, la interpretación de si la córnea era un órgano o un tejido y las consecuencias prácticas de esta interpretación quedaban a una suerte de *criterio abierto*. Debe entenderse por esto que, al tratase la cornea de un conjunto de tejidos, con características particulares, carente de vasculatura en su mayor parte y privada de la nombrada autosuficiencia, que a su vez forma parte del órgano de la visión, *El Ojo*, muchos clínicos la consideran mas bien, como un tejido, más que un órgano. Y aun cuando la previa ley no hacía ninguna excepción a la córnea, como si lo hiciera para la sangre, en la práctica clínica e interpretación en el ámbito jurídico, quedaba abierta esta consideración. El

encuadrar a la córnea como un órgano la deja severamente sujeta, a las mismas consideraciones legales y de procedimientos que se tienen para un corazón o un riñón.

Respecto a lo relacionado a la captación, la normativa anterior facultaba a *todos* los especialistas de oftalmología y del área de patología de la siguiente manera. Se cita a continuación el artículo 4 y el artículo 8 de la ley 6948, respectivamente:

Todos los médicos patólogos y cirujanos especialistas en oftalmología, quedan autorizados para obtener en forma inmediata las córneas de los cadáveres que estén a disposición de las autoridades del Estado, en virtud de leyes vigentes (...).

En el caso de cadáveres que se encuentren en la morgue judicial por motivo de accidentes, sus córneas podrán ser removidas para los fines de la presente ley, durante las primeras ocho horas posteriores al fallecimiento.

Nótese, como en el contexto de la normativa anterior, tanto oftalmólogos como patólogos, podían proceder, sin otro cuestionamiento respecto a sus facultades más que su capacidad de ejercer como especialistas de los campos en mención, a la extracción de córnea de manera expedita en dichas circunstancias. Los artículos además establecen en estos dos ámbitos, una excepción a los requisitos de extracción de órganos, permitiendo la extracción inmediata y oportuna del tejido. Cabe aclarar, que las causas violentas de muerte (accidentales o no) son una de las principales causas de muerte en nuestro país. De este modo, esta modificación trae consigo cambios importantes en la captación de corneas, o al menos, al procedimiento relacionado a estos dos casos particulares. Ambos artículos fueron derogados simultáneamente, por el artículo 57 de la ley 9222.

Cabe aclarar que la ley se refiere a los centros extractores principalmente como centros hospitalarios y establecimientos de salud. Al tratarse la morgue judicial de un centro Forense, se generan ambigüedades, por lo que esta ha dejado de fungir a la fecha como un ente extractor.

En la misma línea, en el marco anterior, se operaba bajo un principio conocido como *presunción* y que puede evidenciarse en los artículos 9 y 10 de la ley 7909. La presunción establece que los profesionales encargados de la extracción podían asumir que toda persona era donadora de órganos, a menos de que esta hubiera expresado lo contrario en vida. Se hacía la excepción a este principio respecto a los pacientes menores de edad y aquellos incapaces de consentir por sí mismos. De manera complementaria, y aun más literal, el reglamento de la ley 7909, emitido según el decreto

ejecutivo 24605 versa en su artículo 11 que *“en los casos en los que se realice extracción de órganos o tejidos a partir de donante cadavérico, se aplicará el principio del consentimiento presuntivo”* (citando lo contenido en la ley). Ciertamente, la gran mayoría de la población no acudía, por las vías expresas en la ley, a dejar ver su negativa ante la posibilidad de donar sus órganos en caso de fallecimiento. Siendo así, el grueso de la población se convertía en potencial donador.

Sin embargo, la ley 9222 modifica esta norma en su artículo 23, donde se establece que *“La obtención de órganos y tejidos de donantes fallecidos para fines terapéuticos podrá realizarse siempre y cuando la persona fallecida, de la que se pretende extraer órganos y tejidos, haya manifestado su anuencia en vida”*. Está de más decir que la ley 9222 derogó los artículos previamente citados sobre el principio de presunción, y el reglamento de la ley 7909. A partir de este cambio, el profesional de la salud encargado de la posible extracción de las corneas del paciente fallecido requiere de una validación expresa en vida por parte del fallecido. En casos en los que esta anuencia no se haya expresado en vida, los familiares del fallecido, hasta un cuarto grado de consanguinidad o por afinidad hasta un primer grado, podrían dar su consentimiento para la realización de este procedimiento.

Para estos efectos, el reglamento de la ley 9222, emitido mediante decreto 39895 establece su artículo 80 los mecanismos para declarar la anuencia a la donación de órganos, siendo estos: Un formulario designado por el Ministerio de Salud, Registrándolo ante la página web de la CCSS, haciéndolo constar en documentos como licencia de conducir, cédula de identidad, carné de residente, carné de asegurado de la CCSS o comunicándolo a familiares hasta el cuarto grado. Si bien, se podría considerar que la constancia en cédula de identidad o carné de conductor podrían ser igualmente eficaces que el consentimiento presunto, y más éticos, ha de tomarse en cuenta que el paciente que llega fallecido a un centro de salud, o que fallece en el mismo, a menudo ya no porta consigo estos documentos, y los hospitales del seguro social no tienen aún un sistema centralizado de información donde se pueda constatar la anuencia de donación. Siendo así, queda la interrogante de si en la condición actual, exista una posible disminución de captación de órganos que no se deba a una negativa por parte del donador, sino a la incapacidad del equipo de salud de constatar su anuencia.

Metodología

El Diseño metodológico de este estudio implica un trabajo retrospectivo observacional, de revisión de base de datos. Excepción a la solicitud de consentimiento informado aprobada por el Comité Ético Científico fiscalizador del protocolo, dado que los datos se manejan con altos estándares de confidencialidad, únicamente por el investigador principal, y fueron anonimizados para todos los otros efectos de este trabajo y de futuras publicaciones.

Por tratarse de una investigación de base de datos, los datos han sido incluidos en formularios de recolección de datos y en las bases de datos del Banco de Ojos previo al comienzo de este protocolo, como parte de la práctica usual de este centro.

Las variables estudiadas son las siguientes: Cantidad de tejidos captados, cirugías realizadas por año, Edad del receptor, Edad del donante al tiempo del fallecimiento, Sexo del donante fallecido, Provincia de residencia del receptor, Centro donde se realiza el trasplante, Establecimiento de origen, Tipo de muerte, Causa primaria de muerte, Fecha solicitud, Fecha de trasplante, Tiempo de espera de trasplante, Diagnóstico del paciente receptor, Tejido Rechazado (si o no), Uso del tejido, Tipo de cirugía.

Las variables cualitativas, se analizaron utilizando tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia, utilizando los porcentajes simples y acumulados; las variables cuantitativas, se analizaron por medio de estadísticos de tendencia central (mínimo, promedio, máximo, cuartiles, etc.) y por medio de estadísticos de variabilidad (rango, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de variación, etc.) y la combinación de técnicas cualitativas con cuantitativas. También se utilizó series de tiempo debido a que se tiene datos en el tiempo.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado para media asociación entre dos variables cualitativas, la prueba t-student o el análisis de varianza para comparar promedio de dos o más muestras independientes o dependientes, con su respectivo cumplimiento de supuestos.

Dado que el Banco de Ojos ajusta la base de datos de trazabilidad tisular para adaptarse a los requerimientos de las autoridades reguladoras, algunas de las variables estudiadas fueron incluidas en la base de datos a partir de una fecha posterior al 2001, pero si constan en los registros de

captación y trasplante del banco. Para este efecto, como ya definido en el protocolo de investigación en caso de que se requiriera, se utilizó un método de recolección de datos a partir de dichos formularios. La recolección se realizó mediante un método de muestreo irrestricto aleatorio (MIA) y el tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, con un error del 10% y varianza máxima. La muestra se diseñó comparando una muestra representativa de un periodo de cuatro años previo al cambio de ley, y cuatro años posteriores al cambio de ley.

Para el análisis de este grupo de datos recopilado mediante muestreo, y se utilizó un modelo de regresión logística multivariado, cuya variable dependiente es la introducción de la ley (o dicho de otro modo, si el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018)), y sus variables independientes serán aquellas que puedan explicar las diferencias (si las hay) entre los trasplantes de tejidos oculares realizados antes y después de la nueva norma. Se utilizó como referente previo al cambio de ley el periodo 2006-2009 dado que durante la investigación salió a relucir que los expedientes 2010-2013 se encuentran bajo custodia de las autoridades y no existe posibilidad de acceso.

Las variables independientes a incluir en dicho análisis multivariado serán: Cantidad de Tejidos Captados, Tiempo de Espera de trasplante, sexo, edad del donador al fallecimiento, tipo de muerte, causa de muerte, establecimiento de origen, tipo de cirugía y porcentaje de tejidos rechazados.

Esta investigación se condujo en su totalidad en apego a los principios fundamentales de la ética en investigación biomédica, y con previa aprobación y vigilancia del Comité Ético Científico del Hospital México, San José, Costa Rica.

Muestra

Como mencionado, el muestreo que se utilizó, es el irrestricto aleatorio (MIA) y el tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, con un error del 10% y varianza máxima (Cuadro 1).

Cuadro 1: Cálculo del tamaño muestral para el total de tejidos oculares por año.

2006 al 2009 y 2015 a 2018.

Año	Total de tejidos	Nivel de confianza	p	q	Varianza máxima	Error máximo permisible	Muestra sin corrección por población finita	Muestra con corrección por población finita	Muestra final	Porcentaje de obtención muestra
2006	344	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	75	74	98,6
2007	395	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	77	64	82,8
2008	323	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	74	70	94,6
2009	238	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	68	68	99,4
2015	152	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	59	61	103,6
2016	182	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	63	63	100,2
2017	173	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	62	60	97,2
2018	144	1,96	0,5	0,5	0,25	0,1	96,0	58	58	100,7

Fuente: Fuente: Base de datos de transplante, Clínica Oftalmológica, CCSS

Se aplicó la teoría de muestreo para la estimación de una proporción y como estimador de la varianza se utilizó la varianza máxima, donde $p = 0,5$

= Nivel de Confianza con la distribución normal = 1,95 al 95% de confianza; d = Error máximo permisible = 0,10; $p = 0,5$; $q = 1 - p = 0,5$.

Poder estadístico

Para la estimación del poder Estadístico de la muestra (Prueba binomial); $H_0: p = p_0$ versus $H_a: p = p_1$

Parámetros en estudio: Alfa = 0,10 con $n=74$. Delta=-0,20; $p_0=0,60$; $p_1=0,40$

Estimación de poder y el alfa: Poder=0,9482; Actual alfa=0,0756.

Resultados

Análisis Poblacional

Al realizar la revisión de la base de datos, fue evidente que la confección de la misma varió durante los años. Por esta razón, las variables que se incluyen en la base de datos a lo largo del tiempo son cambiantes, haciéndose adiciones conforme fue considerándose que otra variable era importante. Es notorio que las variables incluidas en años iniciales, se mantuvieron durante los 18 años, pero se adicionaron nuevas variables conforme se consideró necesario, en apego a los requerimientos por parte de las autoridades reguladoras para asegurar la adecuada trazabilidad tisular. Es importante mencionar que, aunque la base de datos es variable en el tiempo, las hoja de recolección de datos y formularios, si incluía las múltiples variables desde un inicio. Como definido desde la concepción del protocolo de investigación, se desarrolla aquí un análisis estadístico poblacional, de la totalidad de los datos cuya variable se encuentra presente desde la entrada en funcionamiento del banco de ojos de la CCSS (desde el 2001 hasta el 2018). Estas variables son: Captacion por año, Fecha de solicitud, fecha de trasplante (y por lo tanto tiempo de espera), numero de casos trasplantados por año, edad del paciente receptor, lugar de residencia del receptor, centro que realiza el trasplante, y el diagnóstico del receptor.

Tejidos captados

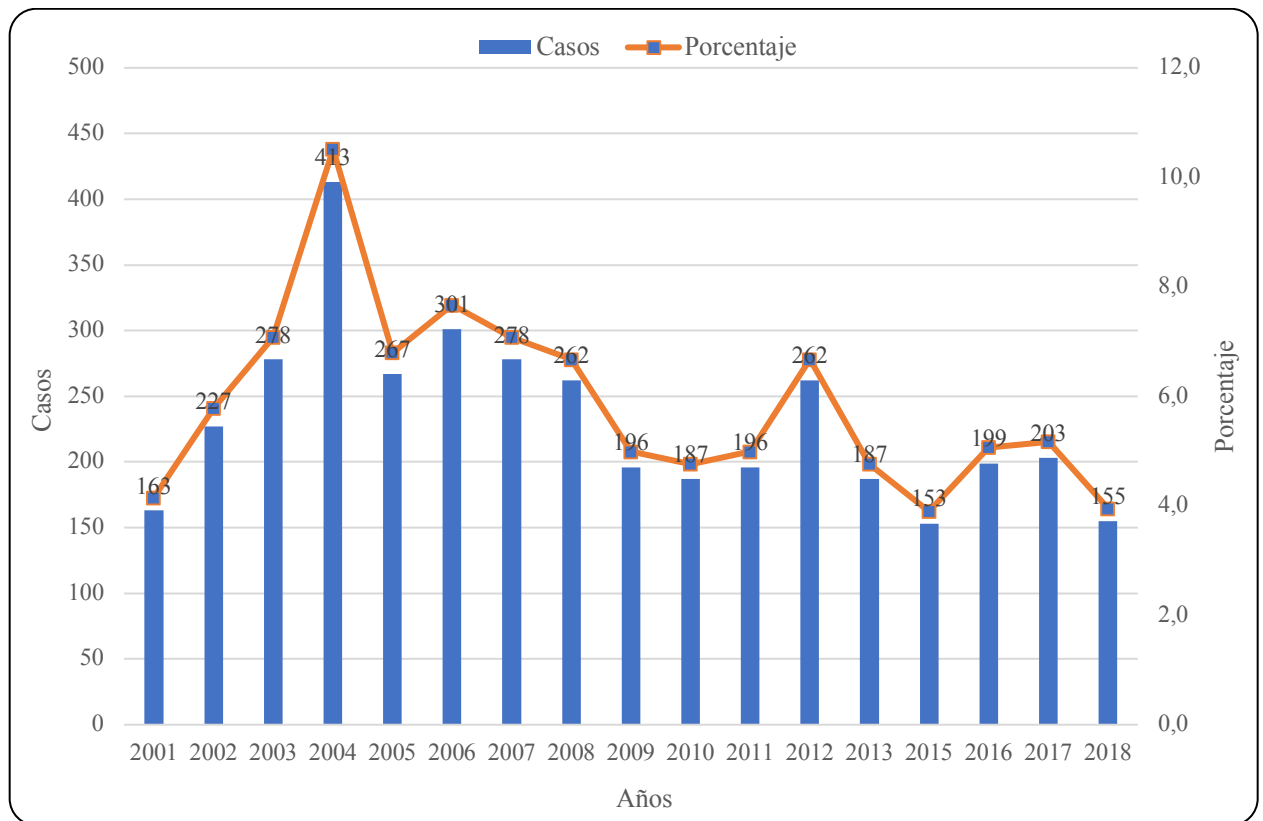
El total de casos tejidos captados en los 17 años de estudio fue 3927; en el total de años en estudio (17 años) de los cuales, 3217 se obtuvo previo al 2014, y 710 se obtuvo posteriormente. La tendencia de la captación por año muestra una tendencia creciente en los primeros cuatro años del estudio, y una caída sostenida a partir del 2004 (ver Grafico 1).

Llama la atención un pico aislado con aumento de captación tejidos en el año 2012.

Cuadro 2: Distribución absoluta y relativa del número de corneas captadas por año. 2001 al 2018.

Año	Casos	Porcentaje
2001	163	4,2
2002	227	5,8
2003	278	7,1
2004	413	10,5
2005	267	6,8
2006	301	7,7
2007	278	7,1
2008	262	6,7
2009	196	5,0
2010	187	4,8
2011	196	5,0
2012	262	6,7
2013	187	4,8
2015	153	3,9
2016	199	5,1
2017	203	5,2
2018	155	3,9
Total	3927	100,0

Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa del número de corneas captadas por año. 2001 al 2018.



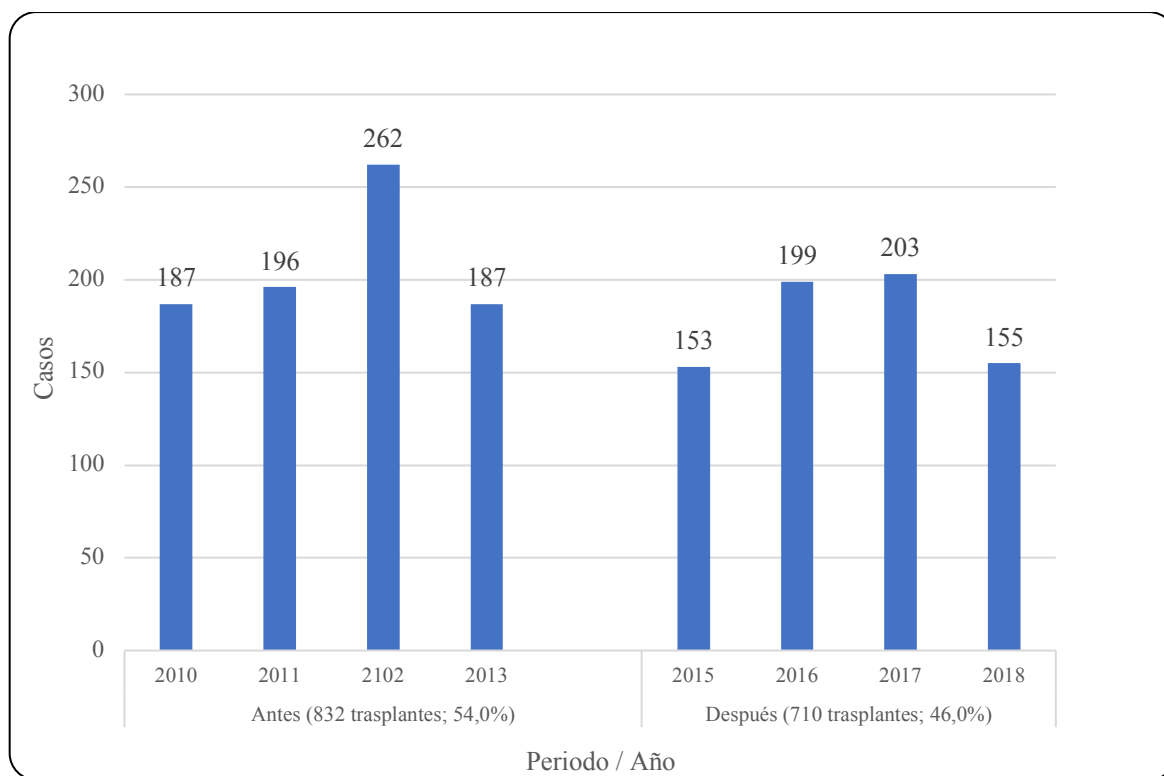
Fuente: Clínica oftalmológica

Con el afán de realizar una comparación equitativa, se toman los últimos cuatro años antes de la nueva ley (2010 al 2013) y los cuatro años siguientes después de la nueva ley (2015 al 2018), donde la cantidad de tejidos captado se asemeja bastante, pero con una tendencia a la baja, con un promedio de tejidos captados en los últimos 4 años previo al cambio de ley de $208.0 \pm 36,2$ (CI 95%, 205.5-210.5) en comparación con el promedio de los 4 años posteriores de 177.5 (CI 95%, 176.1-178.9) (ver grafico 2). Al comparar estos dos promedios, se encontró que la diferencia es significativa al 5% entre estos dos promedios ($p = 0.0000$).

Cuadro 3: Estadísticas descriptivas del número de corneas captadas por año de estudio del 2010 al 2013 y 2015 al 2018.

Periodo	Años	Casos	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	I. de C. al 95%		Valor de p
							L. Inferior	L. Superior	
Antes	2010 a 2013	832	208.0	36.2	187.0	262.0	205,5	210.5	0.0000
Después	2015 a 2018	1542	177.5	27.2	153.0	203.0	176.1	178.9	

Gráfico 2: Distribución absoluta del número de corneas captadas por año de estudio del 2010 al 2013 y 2015 al 2018.

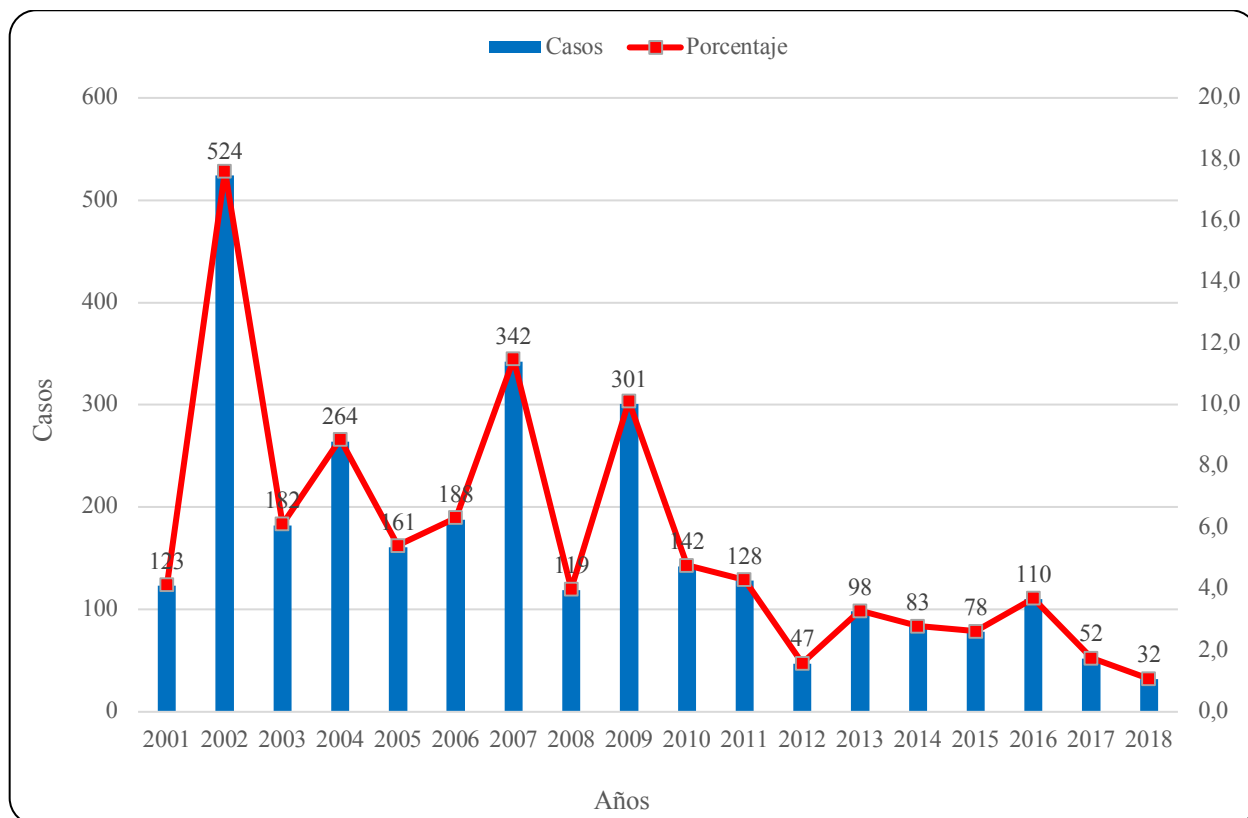


Fuente: Clínica oftalmológica

Solicitud de ingreso a lista de espera

Al analizar las fechas de ingreso a la lista de espera, es decir, del momento en que se hace la solicitud, el total de solicitudes analizadas en los 17 años de estudio fue de 2974. La tendencia es decreciente a partir del año 2002, con picos en los años 2004, 2007 y 2009. (Gráfico 3)

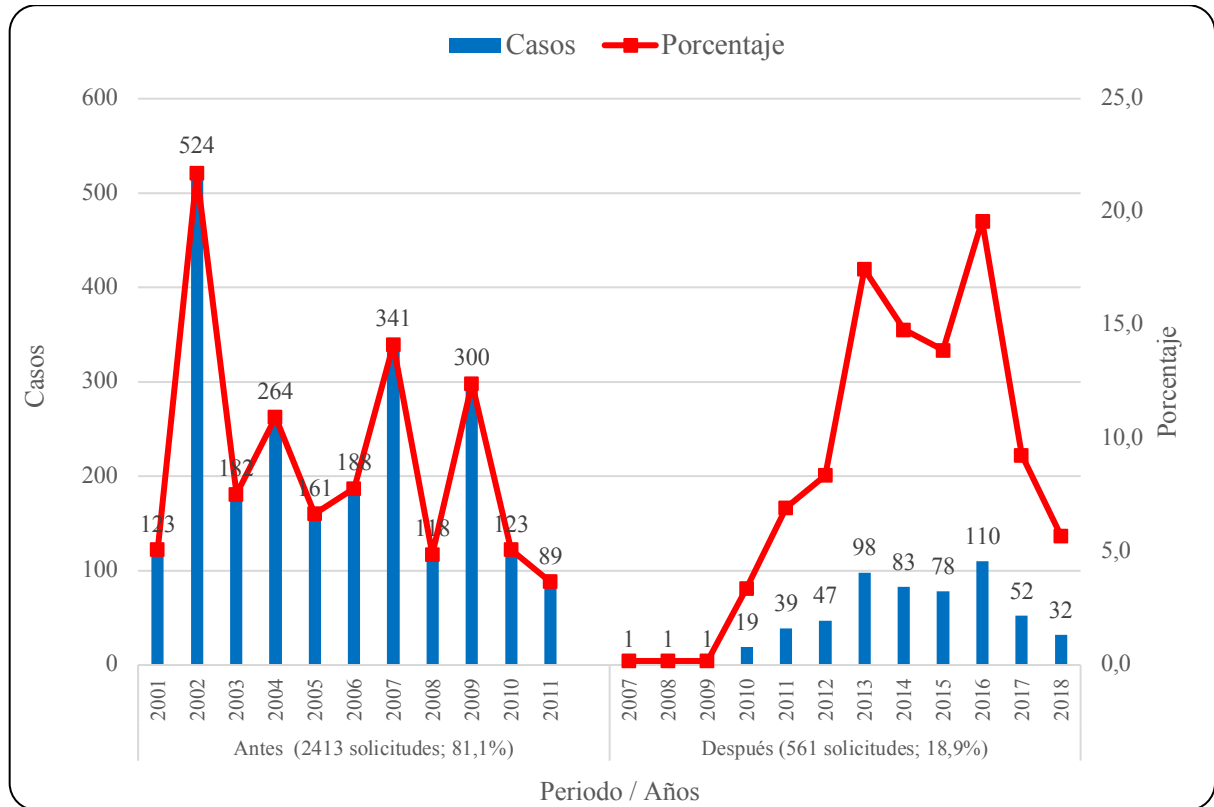
Gráfico 3: Distribución absoluta y relativa del número de solicitudes realizadas por año. 2001 al 2018.



Fuente: Clínica oftalmológica

Al analizar los datos por periodo de estudio (2001 al 2013) antes de la nueva normativa y (2015 al 2018) después de la nueva normativa, antes de la nueva normativa se operó pacientes cuyas solicitudes fueron realizadas desde el año 2001 al 2011. No se operó pacientes cuya solicitud se hubiera realizado en el 2012-2013. Luego de la nueva normativa se operó paciente cuya solicitud había sido realizadas desde el año 2007 y hasta el 2018 (ver grafico 4).

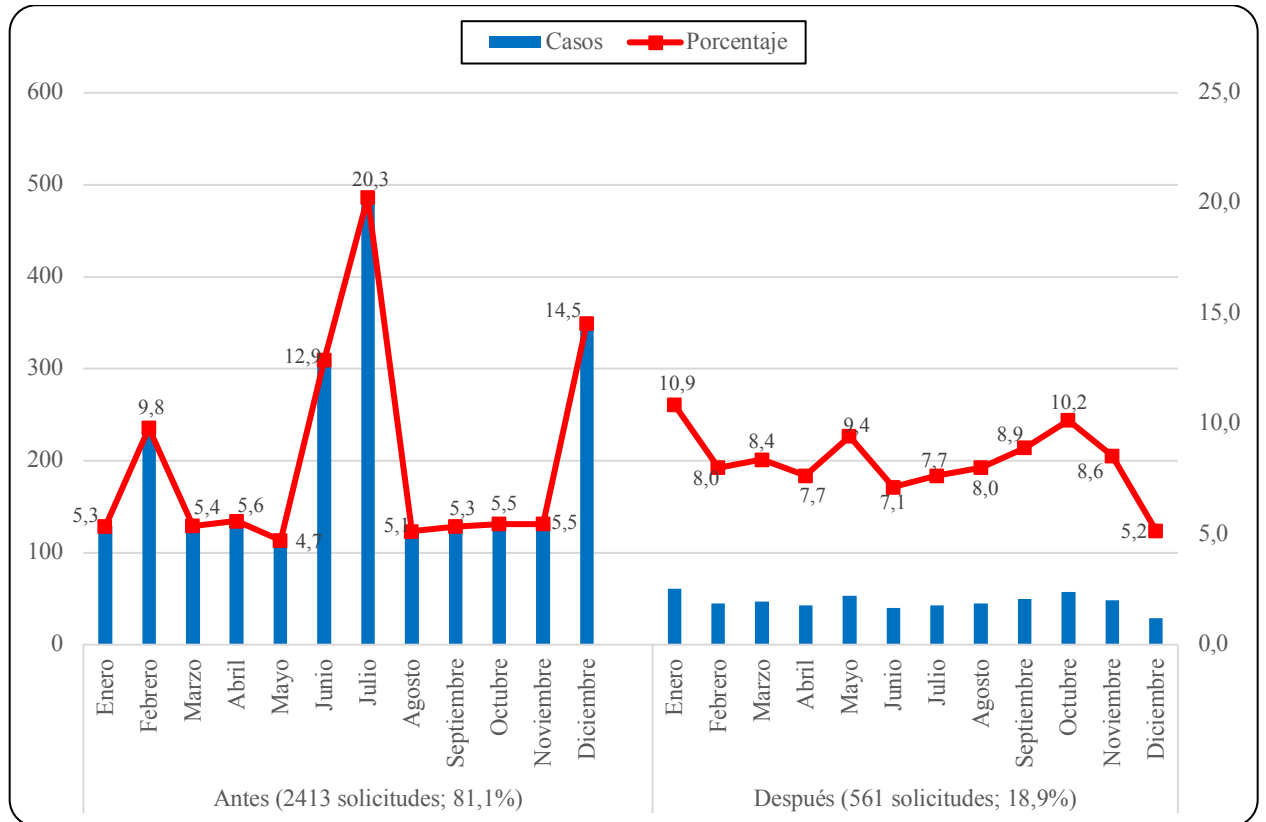
Gráfico 4: Distribución absoluta y relativa de los trasplantes de cornea realizadas según momento de la ley por año, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018) de acuerdo a año de solicitud.



Fuente: Clínica oftalmológica

Al analizar el mes de solicitud antes de la nueva ley, existe una distribución característica con un pico en la cantidad de solicitudes recibidas en los meses de febrero, junio y diciembre. En el periodo posterior, aunque debido a la tendencia a la baja en el número de solicitudes no se evidencia de manera notoria, si se observa la distribución relativa, también se observa una tendencia a hacer tres picos, con una distribución semejante a lo largo del año (ver Gráfico 5)

Gráfico 5: Distribución absoluta y relativa del número de solicitudes realizadas según momento de la ley por mes, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018).

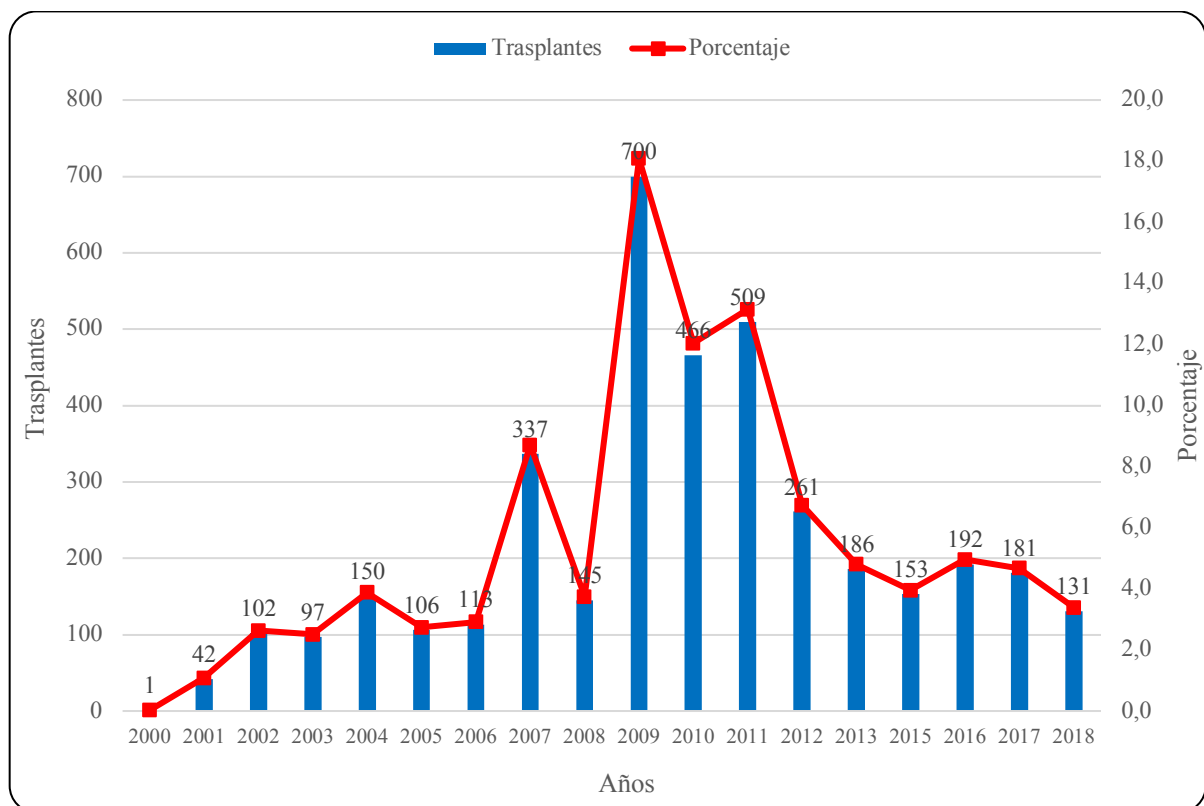


Fuente: Clínica oftalmológica

Numero de trasplantes

El total de trasplantes realizados en los 18 años de estudio fue 3872 trasplantes; en el total de años en estudio (18 años) la tendencia de trasplantes es creciente hasta el año 2009 y desde el año 2011 decreciente (Gráfico 7). Llama la atención el pico de realización de cirugía de trasplante de cornea observado entre los años 2009 y 2011, con valores anuales muy superiores a los del resto del período de estudio.

Gráfico 6: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados por año. 2001 al 2018.

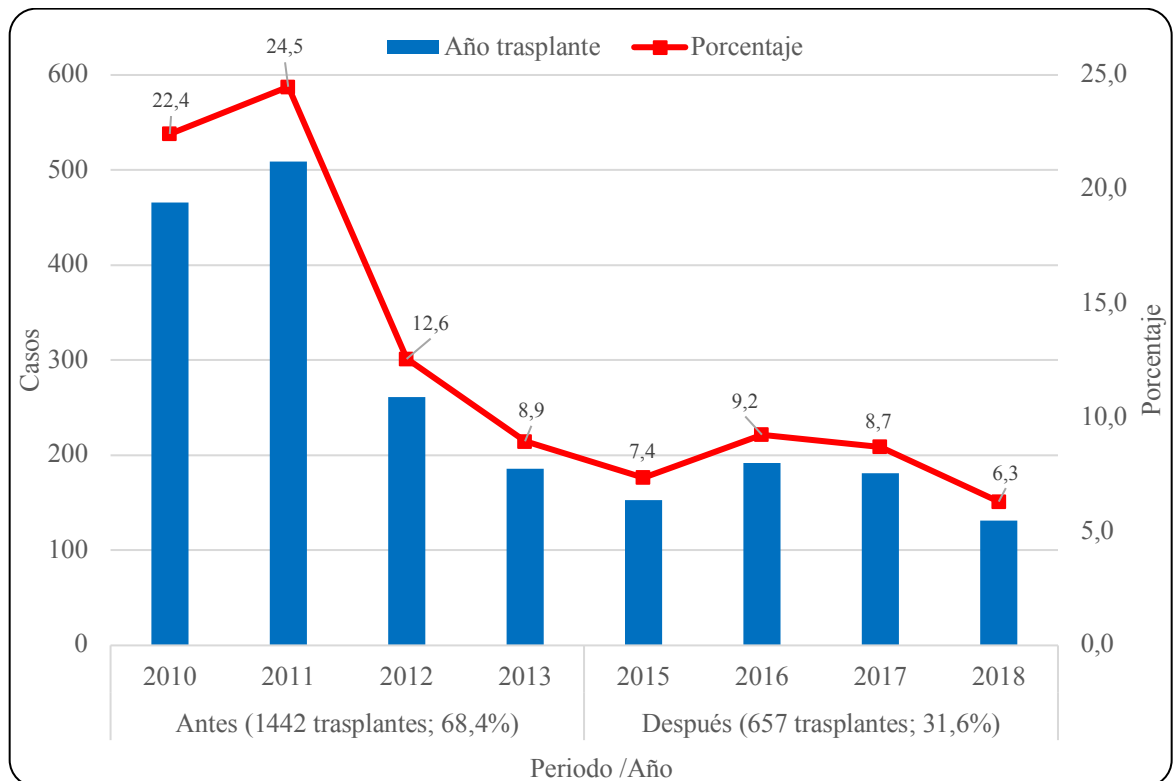


Fuente: Clínica oftalmológica

Al comparar específicamente los cuatro años antes, con los cuatro años después del evento estudiado. Se observó un total de 2079 trasplantes en 4 años, que corresponde a 1442 (68.4%) en el periodo pre, y 677 pacientes en el periodo post (31.6%). El promedio de trasplantes realizados en los

cuatro años previos al cambio de ley, fue de 360.5 pacientes por año, en tanto que en el periodo post ley fue de 169.25 pacientes por año (ver grafico 7).

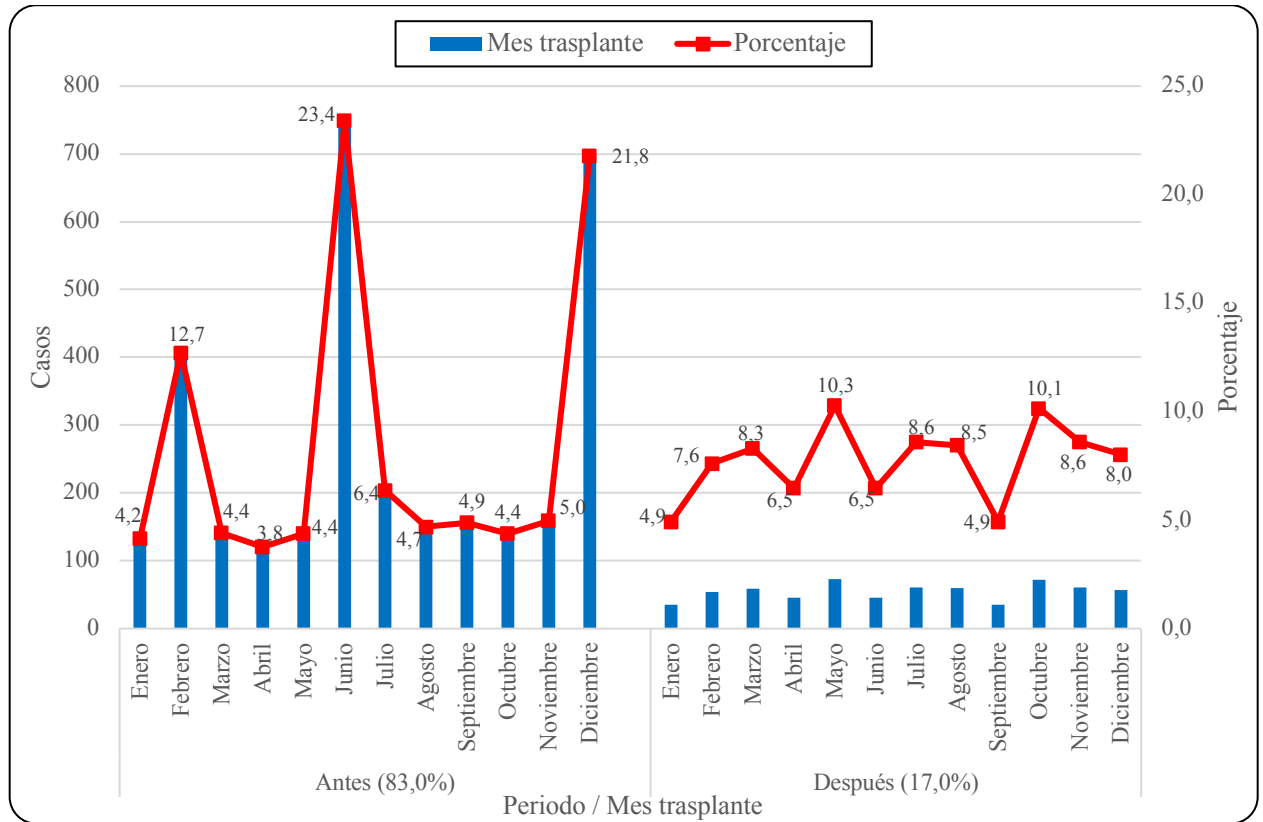
Gráfico 7: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados según momento de la ley, antes de la nueva normativa (2010 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018).



Fuente: Clínica oftalmológica

De acuerdo a mes de trasplante, se puede observar una distribución en varios picos. Con picos en los meses de comienzo de año, medio año, y finales de año. Esta distribución es muy marcada en el periodo previo al 2014, y no tan marcada en el periodo posterior, sin embargo, en este segundo también se esboza ese patrón (ver grafico 8).

Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa del número de trasplantes realizados según momento de la ley por mes, antes de la nueva normativa (2001 al 2013) y después de la nueva normativa (2015 al 2018).



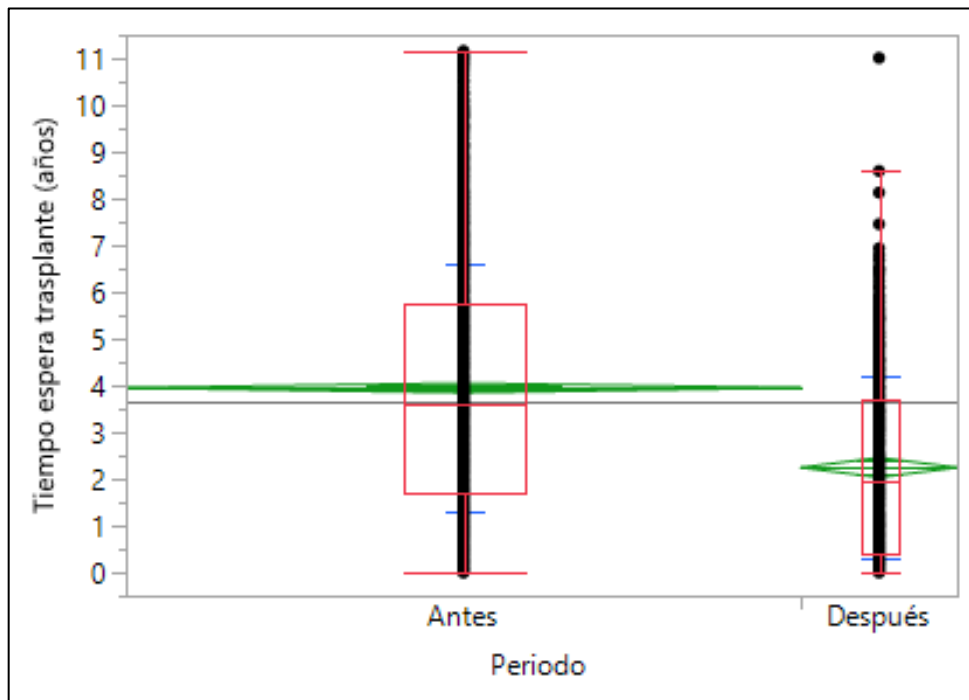
Fuente: Clínica oftalmológica

Tiempo de espera por trasplante

El tiempo promedio de espera del trasplante antes de la nueva ley fue $4,0 \pm 2,7$ años, el más rápido se realizó el mismo día (0,0 años) de la solicitud del trasplante y el que más tuvo que esperar se realizó luego de 11,2 años, el 75% de los pacientes tuvo que esperar 5,8 años o menos para que le realizaran el trasplante; el tiempo promedio de espera del trasplante después de la nueva ley fue $2,3 \pm 1,9$ años, el más rápido se realizó el mismo día (0,0 años) de la solicitud del trasplante y el que más tuvo que esperar se realizó luego de 11,0 años, el 75% de los pacientes tuvo que esperar 3,7 años o menos para que le realizaran el trasplante. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio del tiempo de espera del trasplante antes de la nueva ley es mayor estadísticamente que el promedio del tiempo de espera del trasplante luego de la nueva ley ($p < 0,0001$) (Gráfico 9) (Cuadro 4).

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p < 0,0001$); es decir, no se cumple el supuesto de igualdad de varianzas, por lo tanto, se utiliza la prueba Welch ANOVA para varianzas desiguales ($p < 0,0001$)

Gráfico 9: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según periodo de estudio. 2010 a 2013 y 2015 a 2018



Fuente: Clínica oftalmológica

Cuadro 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según periodo de estudio. 2000 a 2013 y 2015 a 2018.

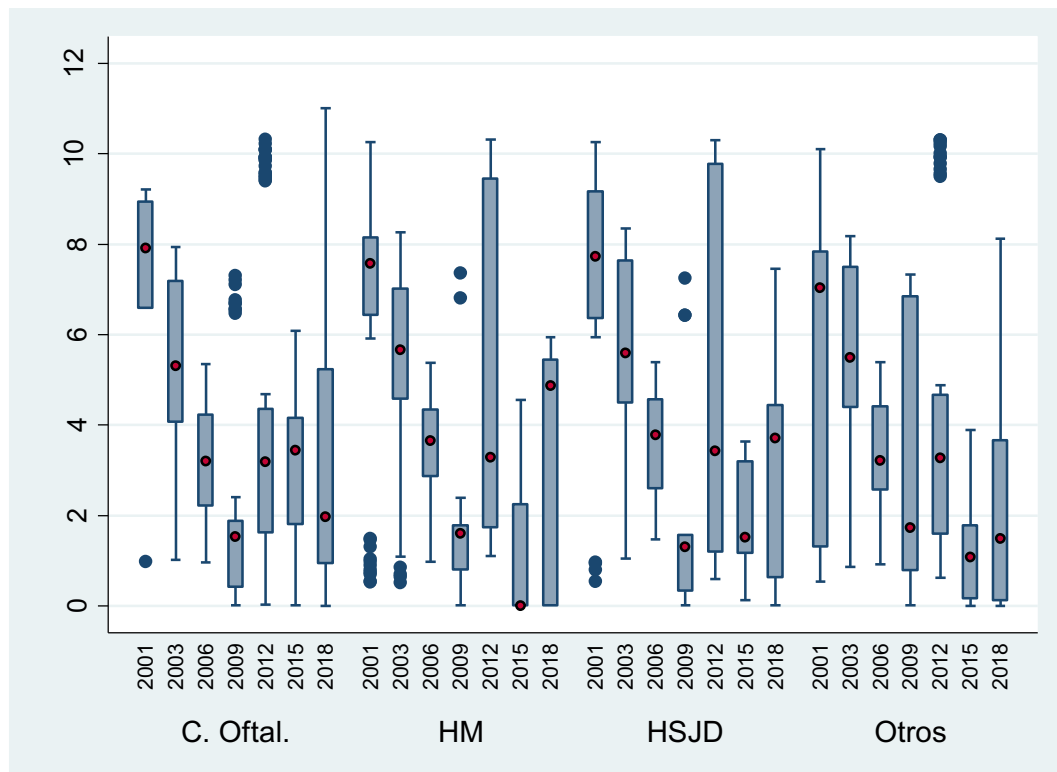
Periodo de estudio	Trasplantes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Intervalo Confianza al 95%		Prueba F	Prueba de Levene
									Límite Inf.	Límite Sup.		
Antes	2411	4,0	2,7	0,0	11,2	1,7	3,6	5,8	3,9	4,1	< 0,0001	< 0,0001
Después	558	2,3	1,9	0,0	11,0	0,5	1,9	3,7	2,0	2,5		

Fuente: Base de datos pacientes, Clínica oftalmológica.

Si bien esta diferencia es estadísticamente significativa, demostrando una disminución del promedio de tiempo de espera en el segundo periodo, y datos muy dispersos que se alejan de ese promedio.

Por este motivo, con la intención de aclarar de mejor forma el comportamiento de los datos, se grafica la tendencia de tiempo de espera por centro hospitalario, realizando varios cortes en el tiempo. El punto rojo en el gráfico 10 refleja la mediana de los datos, mientras que el centro de cada caja indicaría el promedio. En todos los centros hospitalarios la tendencia es muy similar, en los primeros años (2001 a 2009) la mediana del tiempo de espera por el trasplante es decreciente, y en los últimos años es creciente (Gráfico 10). Lo más llamativo es la tendencia a que los datos se vuelvan cada vez más dispersos con cajas más amplias, y desviaciones estándar que se alejan mucho del promedio y de la mediana.

Gráfico 10: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo de espera del trasplante (años), según hospital y año de estudio.

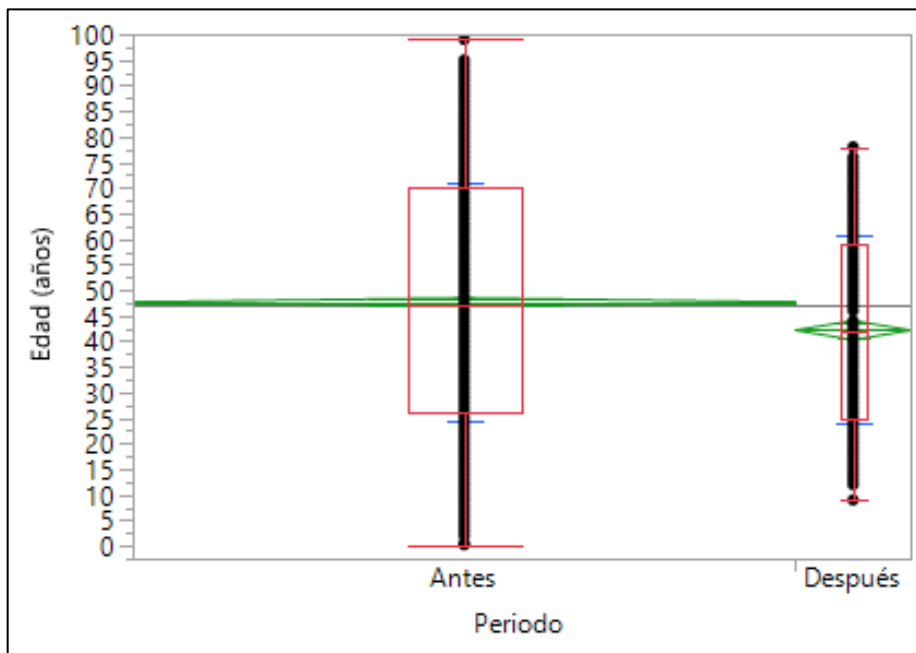


Edad al momento del trasplante

El promedio de la edad de los pacientes trasplantados antes de la nueva ley fue $47,7 \pm 23,4$ años, el más joven tenía 25.0 años y el más adulto 99.0 años, el 75% de los pacientes trasplantados tenían 26.0 años o más; el promedio de edad de los pacientes trasplantados luego de la nueva ley fue $42,2 \pm 18,3$ años, con un rango de edad de entre 9.0 años y 78.0 años, el 75% de los pacientes trasplantados tenían 59.0 años o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de la edad de los pacientes trasplantados antes de la nueva ley es mayor estadísticamente que el promedio de la edad de los pacientes trasplantados después de la nueva ley. ($p < .0001$) (Gráfico 11)

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p < 0.0001$); es decir, no se cumple el supuesto de igualdad de varianzas, por lo tanto se utiliza la prueba Welch ANOVA para varianzas desiguales. ($p < 0.0001$)

Gráfico 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al trasplante, según periodo de estudio. 2001 a 2013 y 2015 a 2018.



Fuente: Clínica oftalmológica

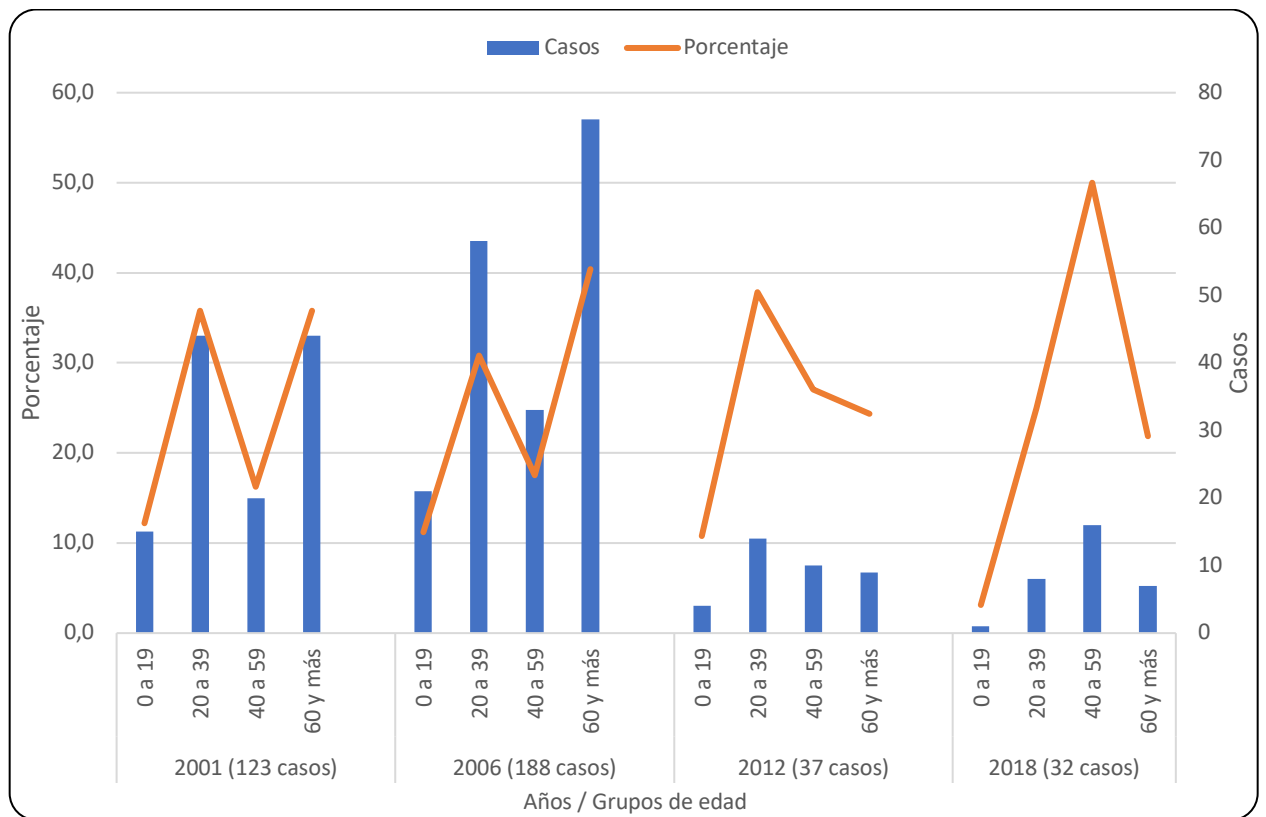
Cuadro 5: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al trasplante, según periodo de estudio. 2000 a 2013 y 2015 a 2018.

Momento	Donantes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Intervalo		Prueba F	Prueba de Levene
									Confianza al 95%			
									Límite Inf.	Límite Sup.		
Antes	3214	47,7	23,4	25,0	99,0	26,0	47,0	70,0	46,9	48,5	<0,0001	<0,0001
Después	557	42,2	18,3	9,0	78,0	25,0	42,0	59,0	40,3	44,1		

Fuente: Clínica oftalmológica

Con el afán de conocer el comportamiento del trasplante de cornea por grupos etáreos, y su tendencia en el tiempo, se hizo un análisis por subgrupos dividiendo a los pacientes por en intervalos de dos décadas y realizando cuatro cortes transversales en diferentes períodos del tiempo. Este análisis permite notar como en los primeros años del período estudiado (2001 y 2006) existe una distribución bimodal, con picos de trasplante entre los 20-40 años y otro pico luego de los 60 años. En los últimos años del periodo (2012 y 2018) esta distribución bimodal se pierda, y es notoria la disminución que existe en el grupo de pacientes mas de 60 años.

Gráfico 12: Costa Rica. Relación absoluta y relativa entre los años de solicitud 2001, 2006, 2012 y 2018 según la edad (años).



Zona de Origen del Paciente Trasplantado

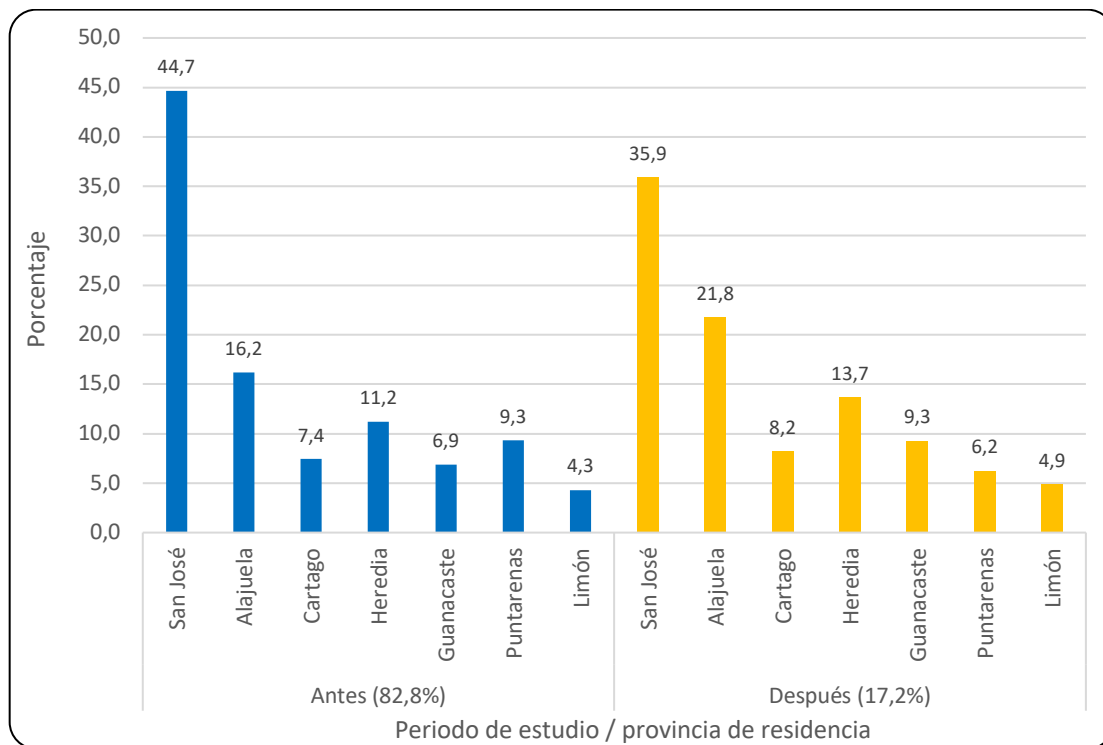
En las provincias de San José y Puntarenas, el porcentaje de pacientes trasplantados disminuyen el segundo periodo de estudio. Se probaron las siguientes hipótesis. (Gráfico 13)

H_0 : La proporción de pacientes trasplantados por provincia en el periodo previo (2001 al 2013) es igual que la proporción de pacientes trasplantados por provincia en el periodo post (2015 al 2018).

H_a : La proporción de pacientes trasplantados por provincia en el periodo previo (2001 al 2013) es diferente que la proporción de pacientes trasplantados por provincia en el periodo post(2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de trasplantados por provincia es diferente en ambos. Chi-cuadrado = 33,4229; $p = 0,000$. (Gráfico 12)

Gráfico 13: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado antes y después de la norma. 2000 al 2013 y 2015 a 2018.



Fuente: Clínica oftalmológica

Gráfico 14: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado, según año de solicitud del trasplante. 2001 al 2018.

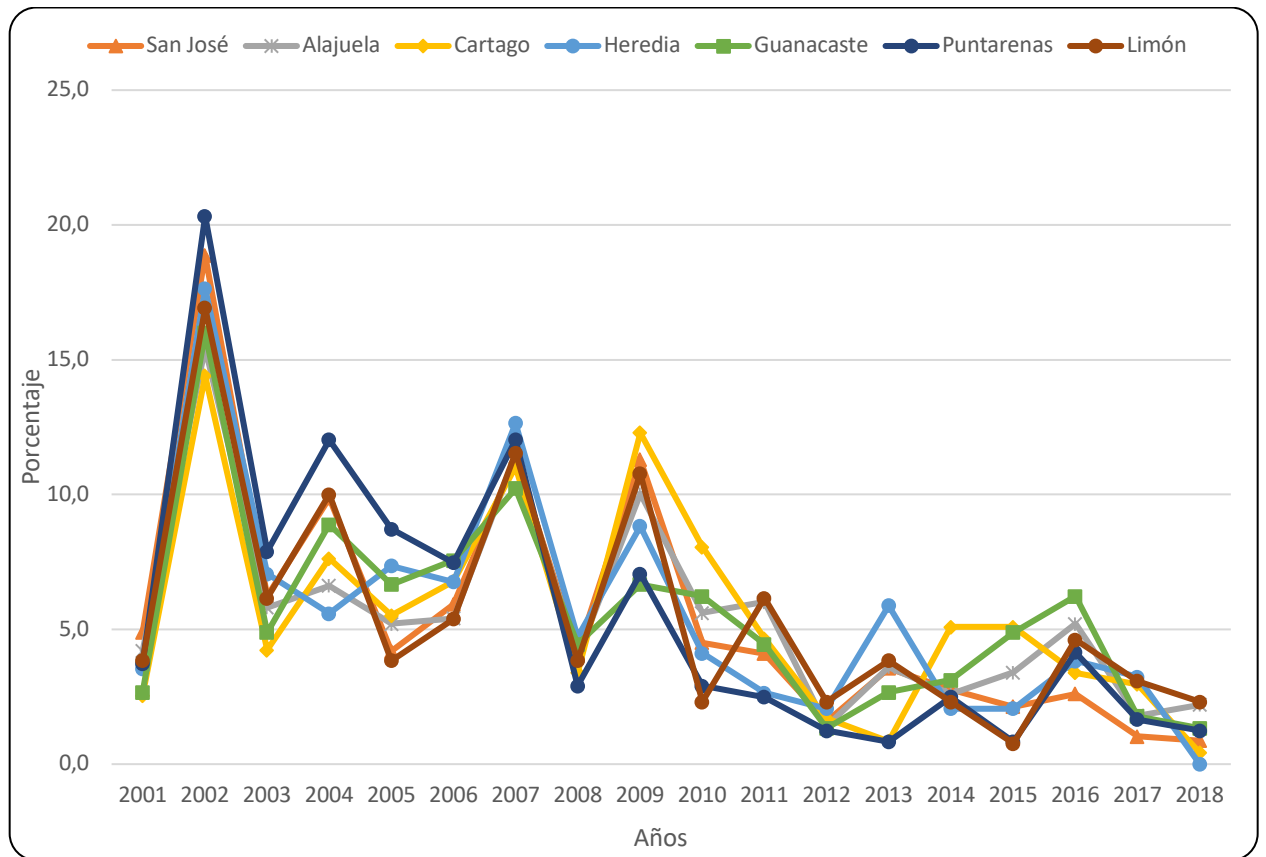
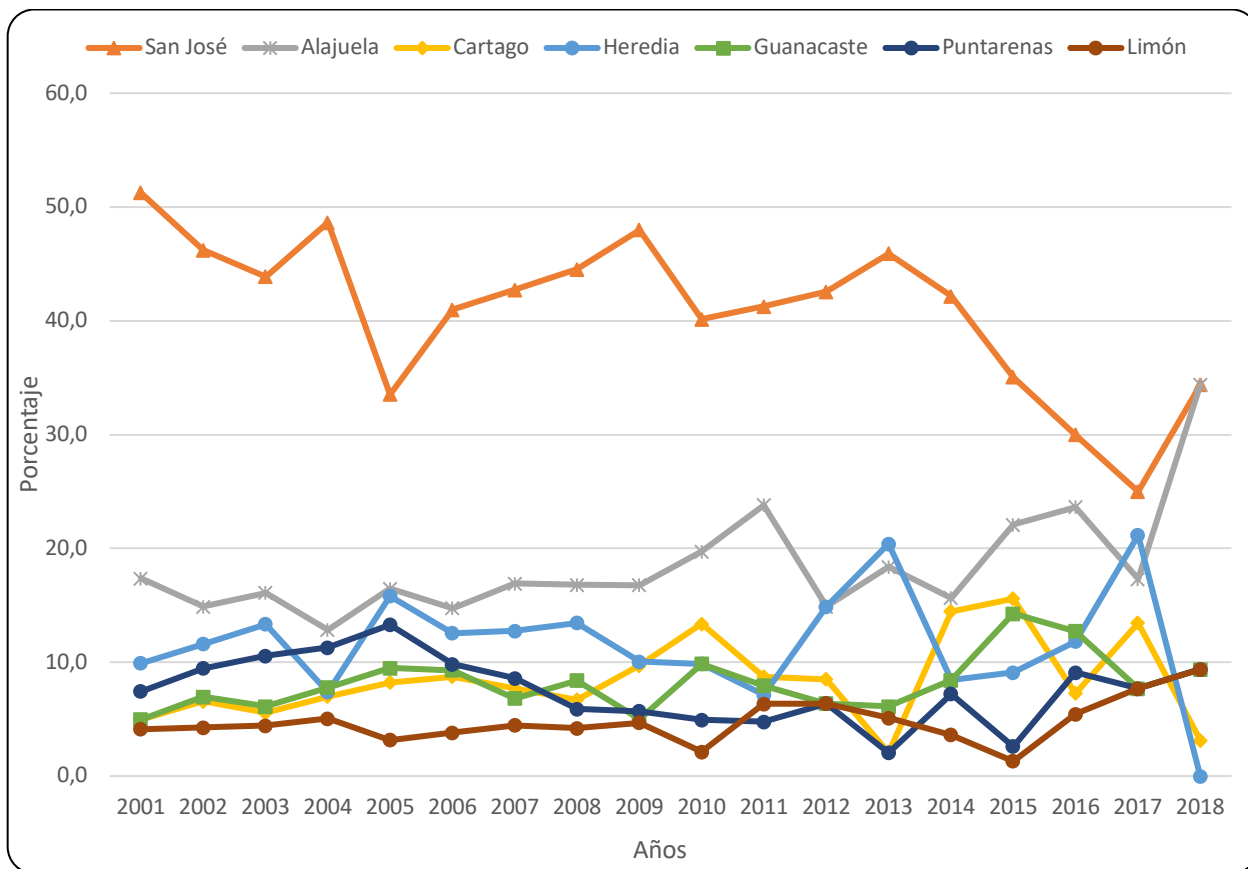


Gráfico 15: Distribución relativa de la provincia de residencia del trasplantado, según año de solicitud del trasplante. 2001 al 2018.



Al Analizar la provincia de residencia del paciente trasplantado, en cortes anuales durante todo el periodo de estudio, se observa como a lo largo de todo el estudio se observa un predominio por parte de la provincia de San José, esto varía únicamente al final del estudio donde la provincia de Alajuela cobra una importancia semejante y a costas de una disminución en el número de trasplantes reportados en SJ (Gráfico 15).

Centro donde se Realiza el Trasplante

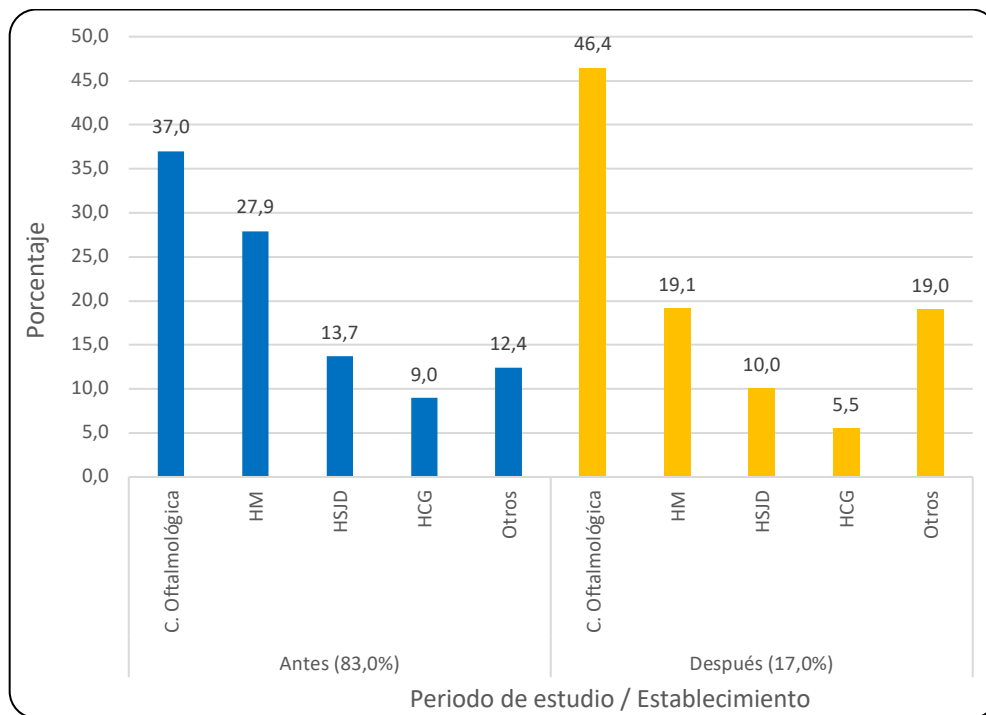
Se Observa un aumento de la proporción de pacientes operados en la Clínica oftalmológica, a costas de una disminución de la proporción de pacientes operados en HM, HSJD y HCG. En el grupo de otros establecimientos están aquellos con porcentajes menores al 5,0%. Se probaron las siguientes hipótesis (Gráfico 17).

H_0 : La proporción de pacientes trasplantados por establecimiento en el periodo previo (2010 al 2013) es igual que la proporción de pacientes trasplantados por establecimiento en el periodo post (2015 al 2018).

H_a : La proporción de pacientes trasplantados por establecimiento en el periodo previo (2001 al 2013) es diferente que la proporción de pacientes trasplantados por establecimiento en el periodo post (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de pacientes trasplantados por establecimiento es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de pacientes trasplantados por establecimiento luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 59,8760. Test exacto de Fisher's ($p = 0,000$) (Gráfico 13).

Gráfico 16: Distribución relativa del establecimiento donde se realizó el trasplante antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.



Fuente: Clínica oftalmológica

Diagnóstico del paciente trasplantado

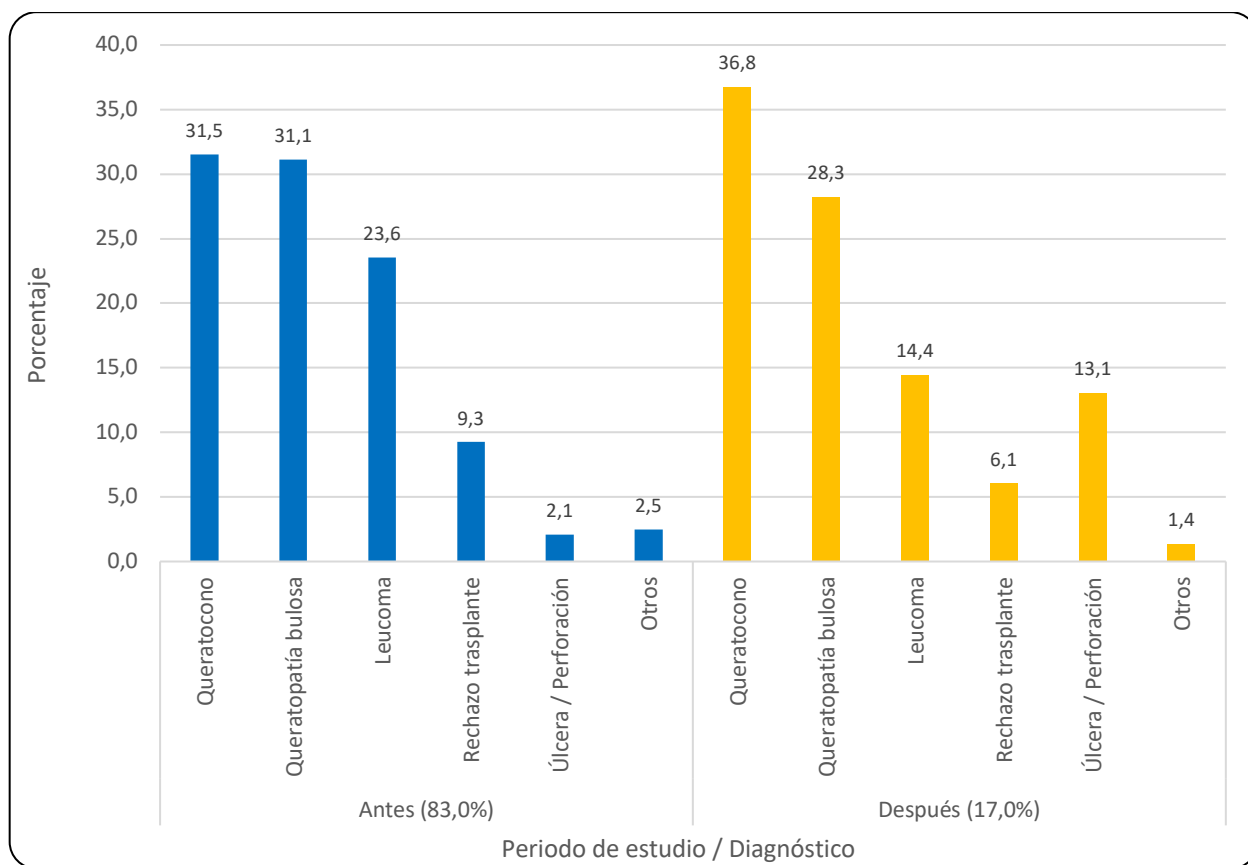
Al realizar el análisis de acuerdo a diagnóstico del paciente trasplantado, se demuestra un aumento del porcentaje de diagnósticos de Queratocono y Ulceras/perforaciones luego de la nueva ley; en los demás diagnósticos estos porcentajes disminuyeron. En el grupo de otros diagnósticos están los diagnósticos con prevalencias menores al 3,0%. Se probaron las siguientes hipótesis.

H_0 : La proporción de pacientes trasplantados por diagnóstico antes de la nueva ley (2010 al 2013) es igual que la proporción de pacientes trasplantados por diagnóstico luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a : La proporción de pacientes trasplantados por diagnóstico antes de la nueva ley (2010 al 2013) es diferente que la proporción de pacientes trasplantados por diagnóstico luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de pacientes trasplantados por diagnóstico es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de pacientes trasplantados por diagnóstico luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 204,5329; $p = 0,000$.

Gráfico 17: Distribución relativa del diagnóstico de los pacientes trasplantados antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.

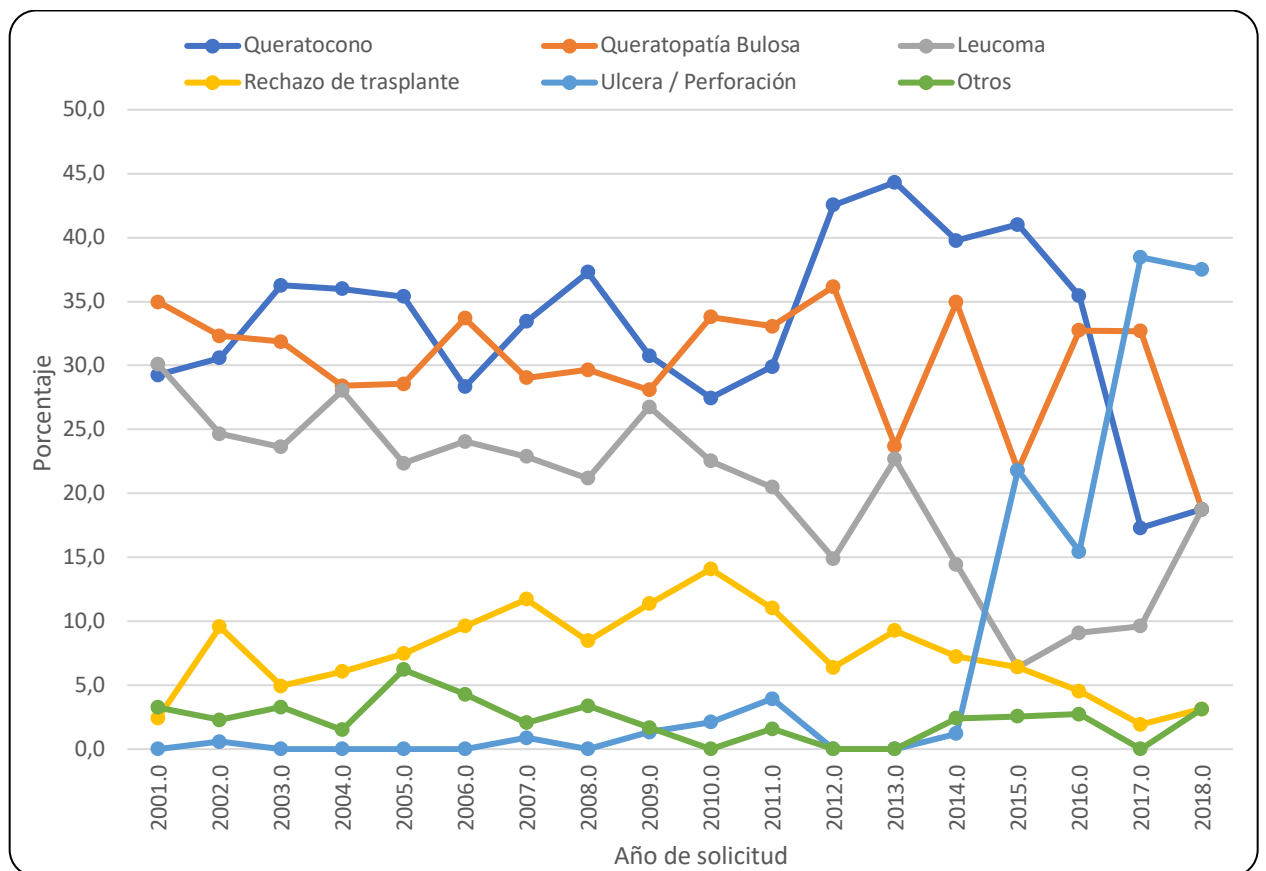


Fuente: Clínica oftalmológica

Al graficar de forma anual la distribución relativa de trasplante de acuerdo a diagnóstico, se logra evidenciar el comportamiento de la patología corneal que resulta en trasplante de cornea en nuestro país (Grafico 19)

Llama poderosamente la atención la disminución de la proporción de pacientes portadores de queratocono y queratopatía bulosa y el aumento marcado en el numero ulceras y perforaciones en los últimos años de estudio.

Gráfico 18: Distribución relativa de los diagnósticos de los pacientes trasplantados, según año, del 2001 al 2018.



Lateralidad del ojo Trasplantado

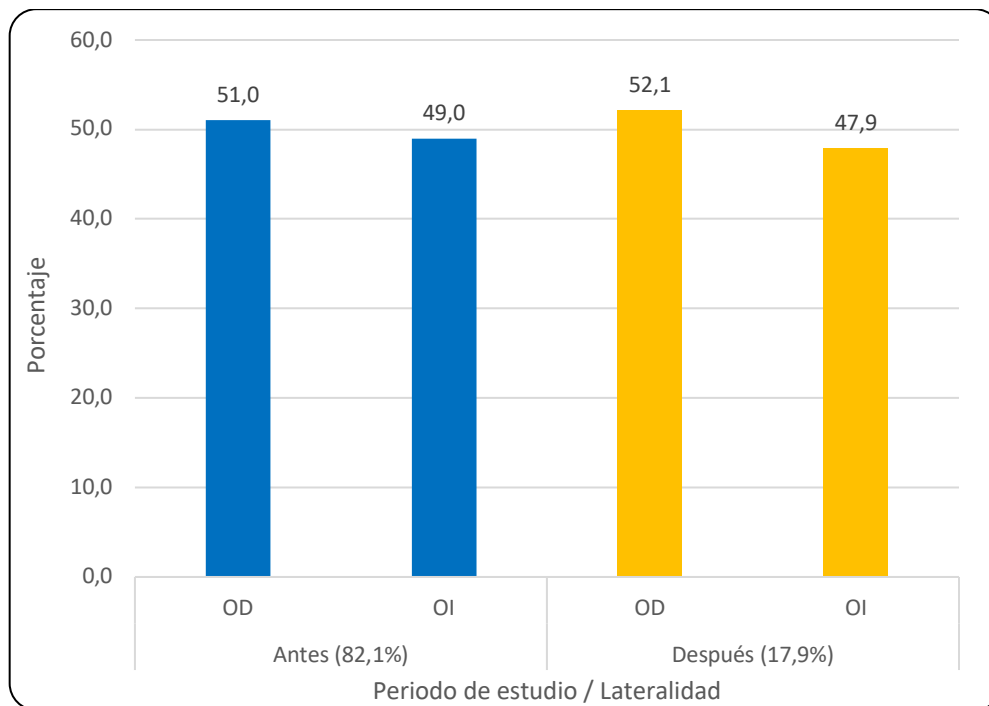
Al comparar la lateralidad de los ojos operados, se halló un porcentaje muy semejante de ojos izquierdos y derechos, y constante en ambos periodos de estudio (ver grafico 20).

H_0 : La proporción de lateralidad de los trasplantes en el periodo previo (2010 al 2013) es igual que la proporción de lateralidad en el periodo post (2015 al 2018).

H_a : La proporción de lateralidad de los trasplantes antes en el periodo previo (2010 al 2013) es diferente que la proporción de lateralidad en el periodo post (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de lateralidad de los trasplantes es igual antes de la nueva ley que el porcentaje de lateralidad de los trasplantes luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 0,2714. Test exacto de Fisher's ($p = 0,316$) (Gráfico 20)

Gráfico 19: Distribución relativa de la lateralidad del trasplante antes y después de la norma. 2010 al 2013 y 2015 a 2018.



Fuente: Clínica oftalmológica

Analisis Muestral

Características generales

Al analizar la muestra de 4 años antes de la nueva ley (período desde el 2006 al 2009) versus el período post ley (2015 al 2018), el 53,3% (47.3%-59.1%; CI:95%), de los tejidos captados en esos 8 años corresponde al periodo previo, contra un 46.7% (40.5% - 53.1%, CI:95%) en el periodo post (ver gráfico 1). Se probaron las siguientes hipótesis:

$$H_0: P_1 = P_2$$

$$H_a: P_1 \neq P_2$$

Donde:

P_1 es el porcentaje de tejidos oculares utilizados antes de la nueva ley

P_2 es el porcentaje de tejidos oculares utilizados después de la nueva ley

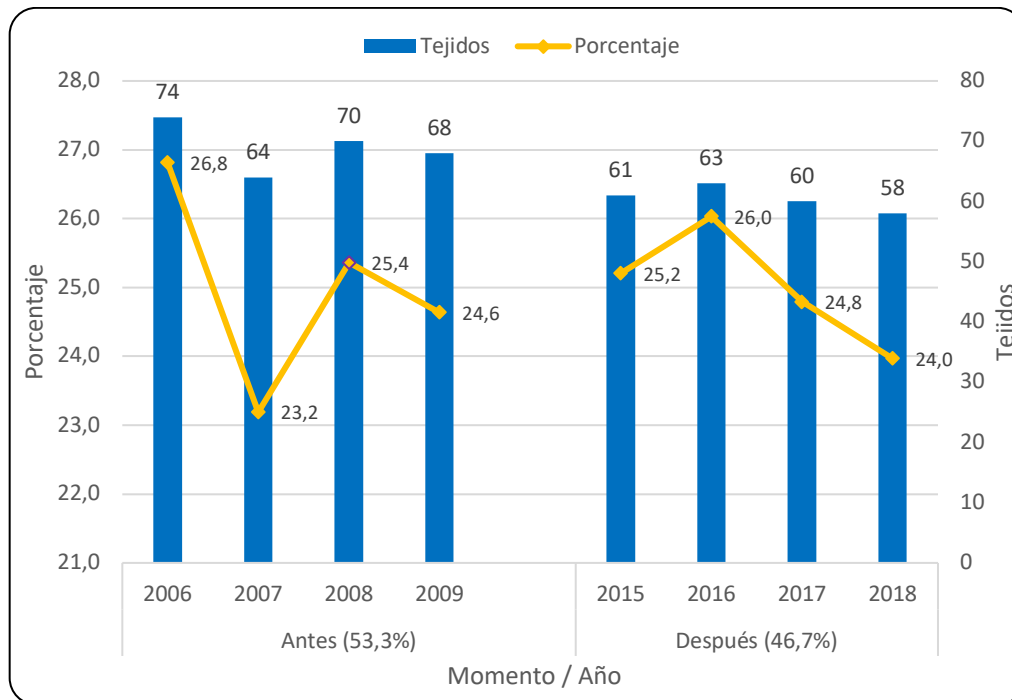
Con un nivel de significancia del 5%, no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, los porcentajes de tejidos utilizados antes y de después de la nueva ley son iguales estadísticamente. ($p = 0,1477$) (Gráfico 1).

Cuadro 6: Distribución absoluta y relativa del número de tejidos oculares empelados por año y momento. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.

Momento	Año	Tejidos	Porcentaje
Antes (53,3%)	2006	74	26,8
	2007	64	23,2
	2008	70	25,4
	2009	68	24,6
	Total	276	100,0

	2015	61	25,2
	2016	63	26,0
Después (46,7%)	2017	60	24,8
	2018	58	24,0
	Total	242	100,0

Gráfico 20: Distribución absoluta y relativa del número de tejidos oculares empelados por año y momento. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Base de datos de transplante, Clínica Oftalmológica, CCSS

Donadores fallecidos por sexo

Antes de la nueva ley (2006 al 2009) el porcentaje de tejidos oculares obtenidos por donadores fallecidos hombres fue 77,3% (CI 95%, 72.0% - 82.6%); mientras que luego de la nueva ley (2015 al 2018) fue 83.2% (CI 95%, 78.8% - 87.6%). Se probaron las siguientes hipótesis:

$$H_0: P_1 = P_2$$

$$H_a: P_1 \neq P_2$$

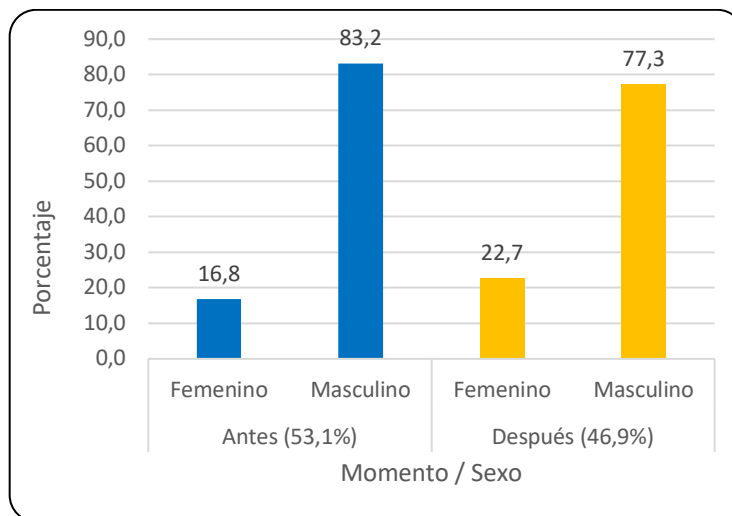
Donde:

P_1 es el porcentaje de tejidos oculares por donadores fallecidos antes de la nueva ley de pacientes hombres

P_2 es el porcentaje de tejidos oculares por donadores fallecidos después de la nueva ley de pacientes hombres

Con un nivel de significancia del 5%, no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, los porcentajes de tejidos utilizados de pacientes fallecidos hombres antes y de después de la nueva ley son iguales estadísticamente. ($p = 0,0897$) (Gráfico 22)

Gráfico 21: Distribución relativa del número de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma y sexo de los donadores. 2006 al 2009 y 2015 a 2018

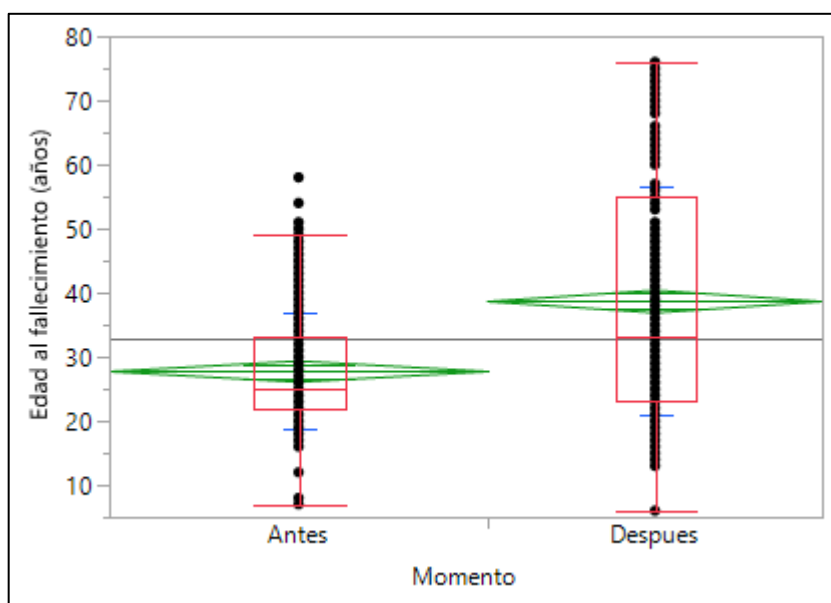


Donadores por edad

El promedio de la edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos antes de la nueva ley fue $27,7 \pm 9,1$ años, el más joven tenía 7,0 años y el más adulto 58,0 años, el 75% de los donadores fallecidos tenían 33,0 años o menos; el 1,1% de los donadores fallecidos tenían más de 50 años. El promedio de edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos después de la nueva ley fue $38,6 \pm 17,8$ años, con un rango de edad de entre 6,0 años y 76,0 años, el 75% de los donadores fallecidos tenían 55,0 años o menos; el 28,9% de los donadores fallecidos tenían más de 50,0 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de la edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos antes de la nueva ley es menor estadísticamente que el promedio de la edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos después de la nueva ley. ($p < 0,0001$) (Gráfico 23) (Cuadro 7).

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p < 0,0001$); es decir, no se cumple el supuesto de igualdad de varianzas, por lo tanto se utiliza la prueba Welch ANOVA para varianzas desiguales. ($p < 0,0001$)

Gráfico 22: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según momento. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Cuadro 7: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según momento. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.

Momento	Donantes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Intervalo Confianza al 95%		Prueba F	Prueba de Levene
									Límite Inf.	Límite Sup.		
Antes	274	27,7	9,1	7,0	58,0	22,0	25,0	33,0	26,1	29,4	<0,0001	<0,0001
Después	242	38,6	17,8	6,0	76,0	23,0	33,0	55,0	36,9	40,4		

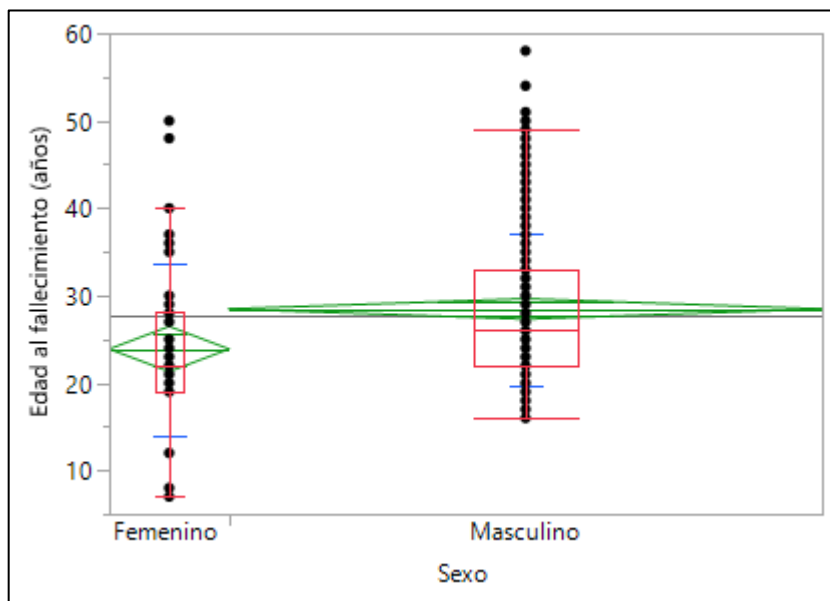
Fuente: Banco de Ojos, CCSS.

Donadores por edad y sexo

El promedio de la edad de las mujeres fallecidas donadoras de tejidos oculares antes de la nueva ley fue $23,9 \pm 9,9$ años, la más joven tenía 7,0 años y la más adulta 50,0 años, el 75% de las donadoras fallecidas tenían 28,5 años o menos, ninguna mujer falleció con más de 50 años; el promedio de la edad de los hombres fallecidos donadores de tejidos oculares antes de la nueva ley fue $28,5 \pm 8,7$ años, el más joven tenía 16,0 años y el más adulto 58,0 años, el 75% de los donadores fallecidos tenían 33,0 años o menos, 3 hombres fallecieron con más de 50 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de la edad de las donadoras de tejidos oculares fallecidas antes de la nueva ley es menor estadísticamente que el promedio de la edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos antes de la nueva ley. ($p = 0,0016$) (Gráfico 24) (Gráfico 25) (Gráfico 26) (Cuadro 8)

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p = 0,7085$); es decir, se cumple el supuesto de igualdad de varianzas.

Gráfico 23: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y antes de la norma. 2006 a 2009.

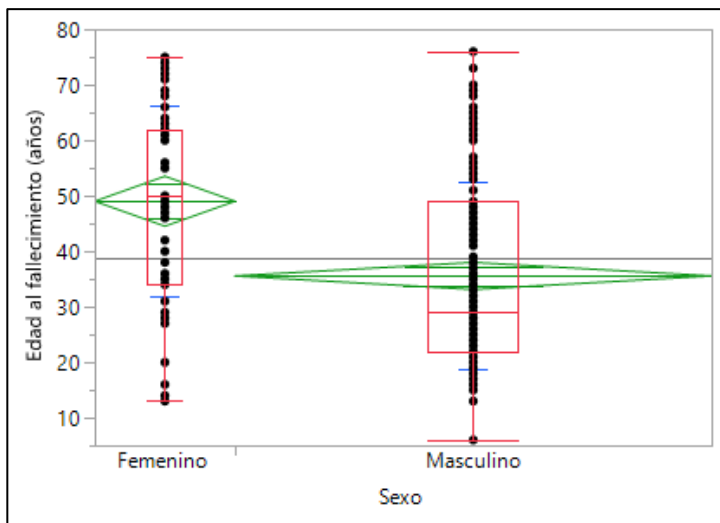


Fuente: Banco de Ojos, CCSS

El promedio de la edad de las mujeres fallecidas donadoras de tejidos oculares después de la nueva ley fue $49,0 \pm 17,2$ años, la más joven tenía 13,0 años y la más adulta 75,0 años, el 75% de las donadoras fallecidas tenían 62,5 años o menos, el 37,1% de las fallecidas fueron mujeres tenían más de 50 años. El promedio de la edad de los hombres fallecidos donadores de tejidos oculares después de la nueva ley fue $35,6 \pm 16,9$ años, el más joven tenía 6,0 años y el más adulto 76,0 años, el 75% de los donadores fallecidos tenían 49,0 años o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de la edad de las donadoras de tejidos oculares fallecidas después de la nueva ley es mayor estadísticamente que el promedio de la edad de los donadores de tejidos oculares fallecidos después de la nueva ley. ($p < 0,0001$) (Gráfico 24) (Gráfico 25) (Gráfico 26) (cuadro 8). Los valores porcentuales por encima de la línea de 50 años, son los porcentajes de fallecidos con más de 50 años.

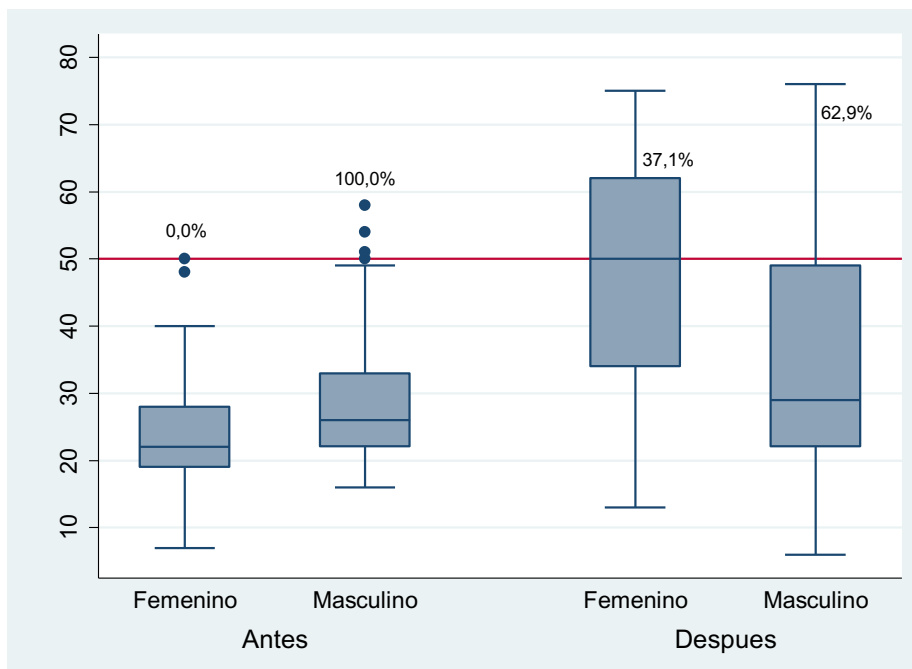
La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p = 0,9386$); es decir, se cumple el supuesto de igualdad de varianzas.

Gráfico 24: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y después de la norma. 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Gráfico 25: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y momento de la ley. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Cuadro 8: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al fallecimiento del donador de los tejidos oculares, según sexo y momento de la norma. 2006 a 2009 y 2015 a 2018.

Momento	Sexo	Donantes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba de Levene
										L. Inf.	L. Sup.		
Antes	Femenino	46	23,9	9,9	7,0	50,0	19,0	22,0	28,5	21,3	26,5	0,0016	0,7085
	Masculino	229	28,5	8,7	16,0	58,0	22,0	26,0	33,0	27,3	29,6		
Después	Femenino	55	49,0	17,2	13,0	75,0	34,0	50,0	62,0	44,5	53,5	<0,0001	0,9386
	Masculino	187	35,6	16,9	6,0	76,0	22,0	29,0	49,0	33,1	38		

Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Tipo de muerte

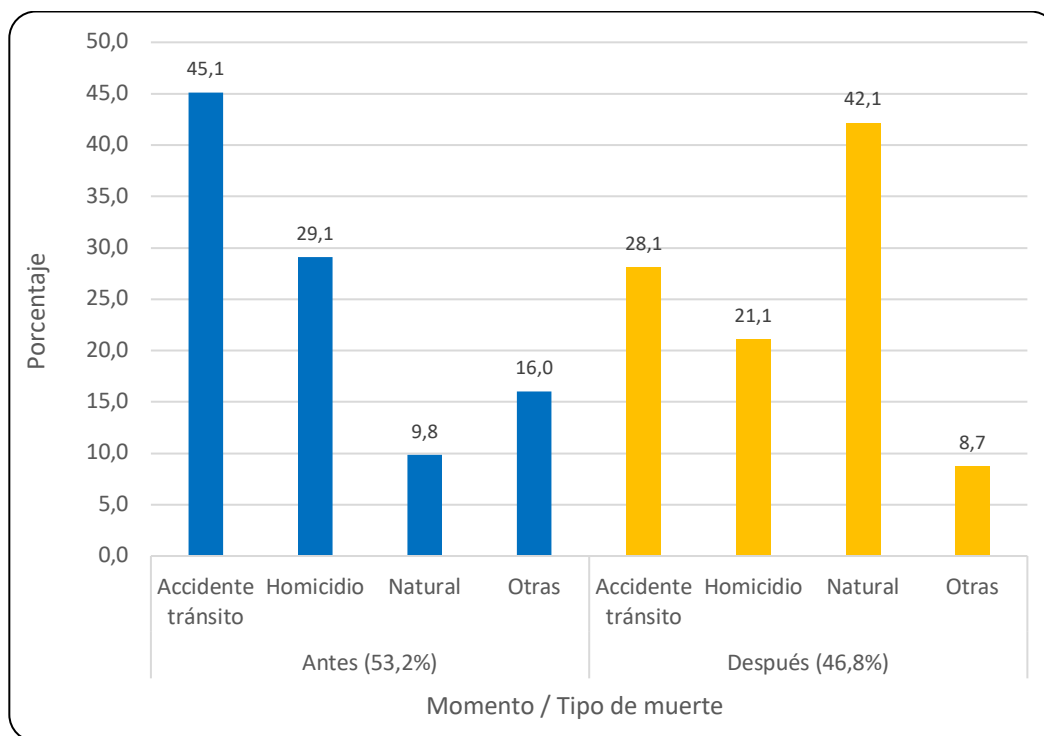
Antes de la nueva ley, los donantes de tejidos oculares fallecían principalmente en accidentes de tránsito y homicidios. En el segundo periodo de estudio, el tipo de muerte es principalmente natural. En el grupo de otros tipos de muerte se encuentran: la accidental, el suicidio y la complicación quirúrgica, con frecuencias menores al 10,0%. Se probaron las siguientes hipótesis. (Gráfico 27)

H_0 : La proporción de donantes fallecidos por tipo de muerte antes de la nueva ley (2006 al 2009) es igual que la proporción de donantes fallecidos por tipo de muerte luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a : La proporción de donantes fallecidos por tipo de muerte antes de la nueva ley (2006 al 2009) es diferente que la proporción de donantes fallecidos por tipo de muerte luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de donantes fallecidos por tipo de muerte es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de donantes fallecidos por tipo de muerte luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 72,6961. Test exacto de Fisher's ($p = 0,000$) (Gráfico 27)

Gráfico 26: Distribución relativa del tipo de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Causa de muerte

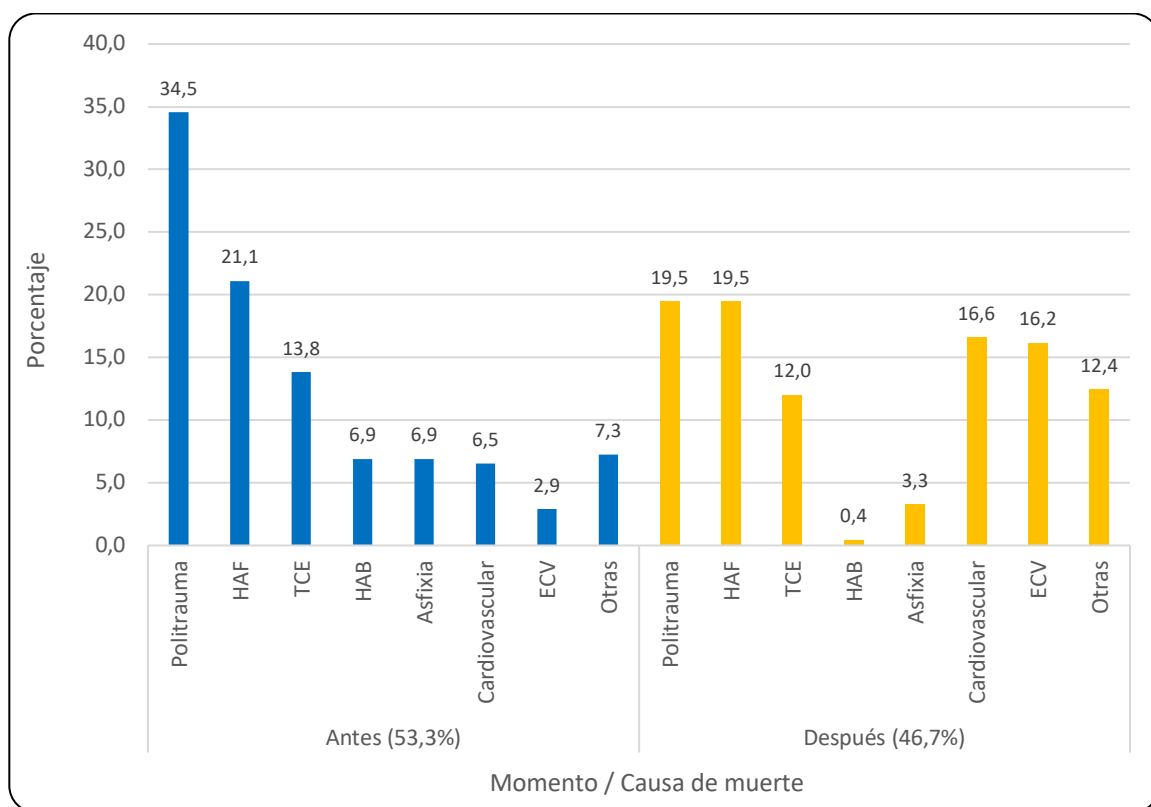
Antes de la nueva ley, los donantes de tejidos oculares fallecían principalmente por causas de politraumas y HAF, luego de la nueva ley, las principales causas de muerte son las mismas, pero con menor frecuencia. En el grupo de otras causas de muerte se encuentran: embolismo aéreo, fractura de pelvis, intoxicación, pulmonar, trauma eléctrico, AVC y HAS entre otras, con frecuencias menores al 2,0%. Se probaron las siguientes hipótesis. (Gráfico 28)

H_0 : La proporción de donantes fallecidos por causas de muerte antes de la nueva ley (2006 al 2009) es igual que la proporción de donantes fallecidos por causa de muerte luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a: La proporción de donantes fallecidos por causa de muerte antes de la nueva ley (2006 al 2009) es diferente que la proporción de donantes fallecidos por causa de muerte luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de donantes fallecidos por causa de muerte es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de donantes fallecidos por causa de muerte luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 69,8866. Test exacto de Fisher's (p = 0,000) (Gráfico 28)

Gráfico 27: Distribución relativa de la causa de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Establecimiento de captación del tejido

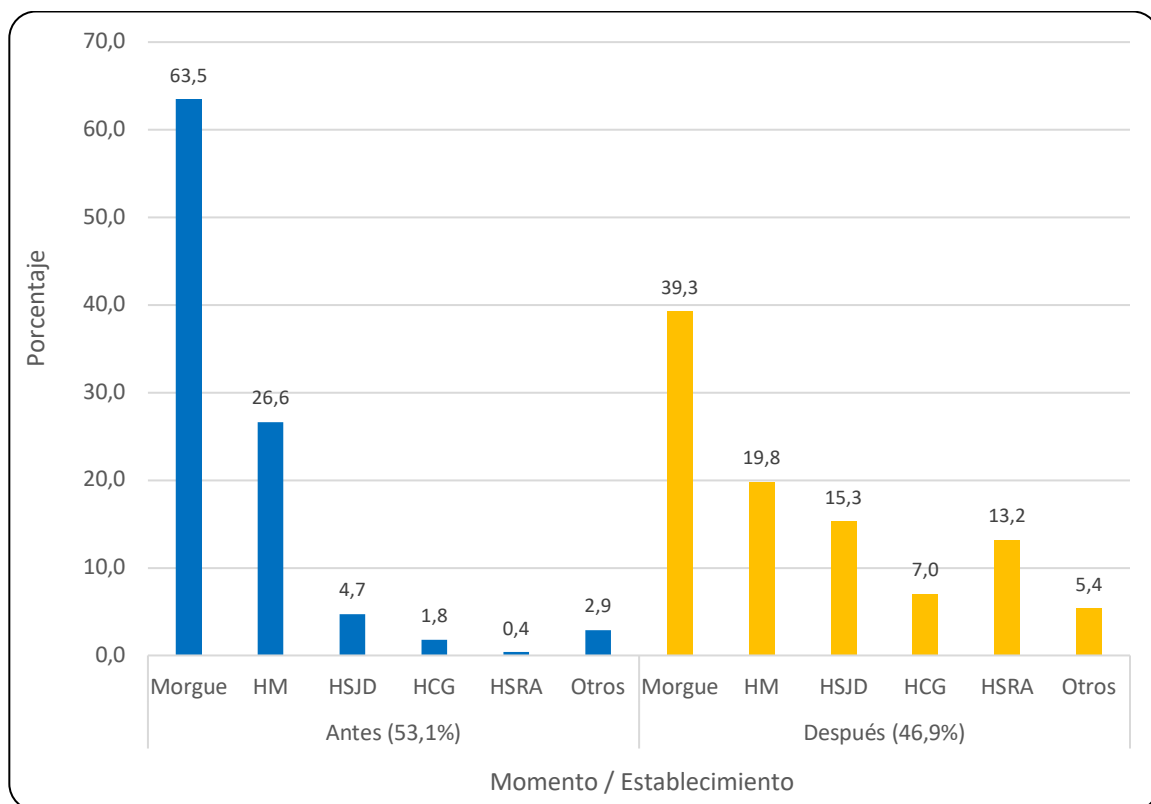
La tendencia del lugar de fallecimiento de los donadores de tejidos oculares antes y después de la nueva ley es muy similar, solo que antes de la nueva ley los porcentajes eran mayores. En el grupo de otros establecimientos se encuentran: hospital CIMA, HMP, HNN, HMS y HSVP con frecuencias menores al 4,0%. Se probaron las siguientes hipótesis. (Gráfico 23)

H_0 : La proporción de donantes fallecidos por establecimiento antes de la nueva ley (2006 al 2009) es igual que la proporción de donantes fallecidos por establecimiento luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a : La proporción de donantes fallecidos por establecimiento antes de la nueva ley (2006 al 2009) es diferente que la proporción de donantes fallecidos por establecimiento luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de donantes fallecidos por establecimiento es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de donantes fallecidos por establecimiento luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 75,0473. Test exacto de Fisher's ($p = 0,000$) (Gráfico 31)

Gráfico 28: Distribución relativa del establecimiento donde falleció el donante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Rechazo de los tejidos

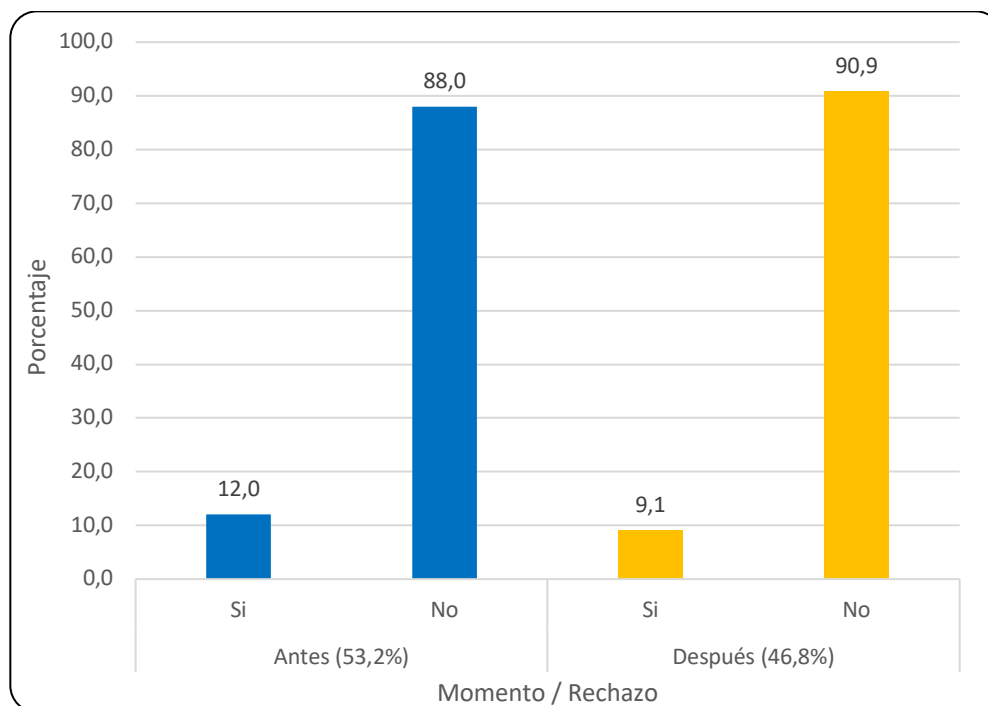
Los porcentajes de rechazo de los tejidos oculares son muy bajos (menores del 13,0%) independientes de si se trasplantaron antes o después de la nueva ley. Se probaron las siguientes hipótesis. (Gráfico 32)

H_0 : La proporción de tejidos rechazados antes de la nueva ley (2006 al 2009) es igual que la proporción de tejidos rechazados luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a : La proporción de tejidos rechazados antes de la nueva ley (2006 al 2009) es diferente que la proporción de tejidos rechazados luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de tejidos rechazados es igual antes de la nueva ley que el porcentaje de tejidos rechazados luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 1,1459. Test exacto de Fisher's ($p = 0,319$) (Gráfico 32)

Gráfico 29: Distribución relativa del rechazo del tejido utilizado antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Tipo de cirugía

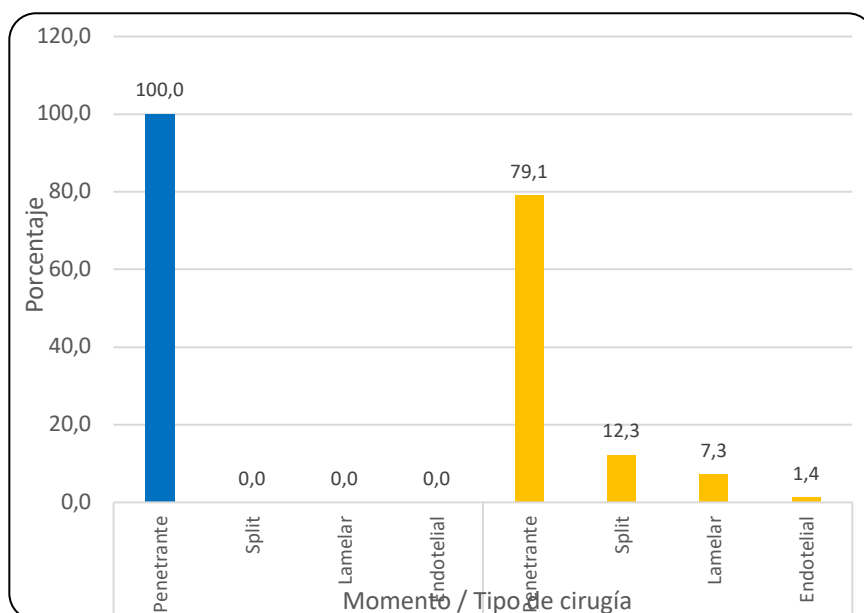
Respecto al tipo de cirugía que se utilizó para realizar el trasplante, en el periodo previo, se observó que un 100% de los trasplantes se realizaron haciendo uso de una técnica penetrante. En el período posterior al 2014 se comenzó a utilizar técnicas lamelares, con un 12.3% correspondiendo a técnica de split corneal, 7.3% a DALK y 1.4% a trasplantes lamelares posteriores (ver Gráfico 33)

H_0 : La proporción de cirugías utilizadas en el trasplante antes de la nueva ley (2006 al 2009) es igual que la proporción de cirugías utilizadas en el trasplante luego de la nueva ley (2015 al 2018).

H_a : La proporción de cirugías utilizadas en el trasplante antes de la nueva ley (2006 al 2009) es diferente que la proporción de cirugías utilizadas en el trasplante luego de la nueva ley (2015 al 2018).

Con un nivel de significancia del 5%, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula; es decir, el porcentaje de cirugías utilizadas en el trasplante es diferente antes de la nueva ley que el porcentaje de cirugías utilizadas en el trasplante luego de la nueva ley. Chi-cuadrado = 53,1250. Test exacto de Fisher's ($p = 0,000$) (Gráfico 33)

Gráfico 30: Distribución relativa del tipo de cirugías de trasplante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Análisis multivariado

Por medio de un modelo de regresión logística multivariado, cuya variable dependiente es si el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018), se estimarán las variables que explican las diferencias (si las hay) entre los trasplantes de tejidos oculares realizados antes y después de la nueva norma y las variables independientes.

La regresión logística binaria son modelos multivariados cuantitativos cuya principal característica es que la variable dependiente toma solo dos valores (unos o ceros); es decir, cuando la variable dependiente mide eventos con solo dos posibles resultados (éxito - fracaso, vivo – muerto, defectuoso – no defectuoso, enfermo – sano, etc.) y las variables predictoras o independientes pueden ser de cualquier tipo (continuas, discretas o cualitativas nominales u ordinales), la variable dependiente toma el valor de 1 si ocurre el evento y cero si no ocurre el evento.

Dadas las variables independientes $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ y la variable dependiente Y , se quiere determinar la relación entre la probabilidad de ocurrencia del evento, dado que el individuo presenta los valores en las variables independientes $X_1 = x_1, X_2 = x_2, X_3 = x_3, \dots, X_n = x_n$, mediante el modelo:

$$P(Y = 1 / x_1, x_2 \dots x_n) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 x_1 - \beta_2 x_2 - \dots - \beta_n x_n)}$$

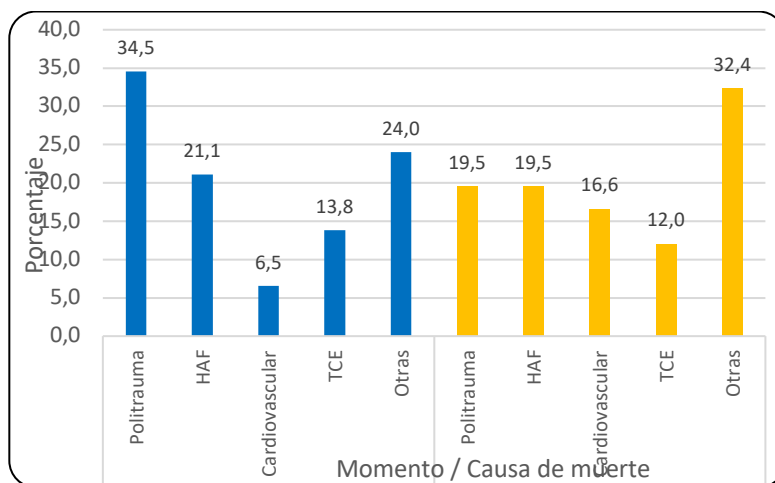
O mediante

$$\text{logit}(P(Y = 1/x)) = \log\left(\frac{P(Y = 1/x)}{1 - P(Y = 1/x)}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

La probabilidad $P(Y=1/x)$ es la probabilidad condicional $P(Y = 1 / x_1, x_2 \dots x_n)$

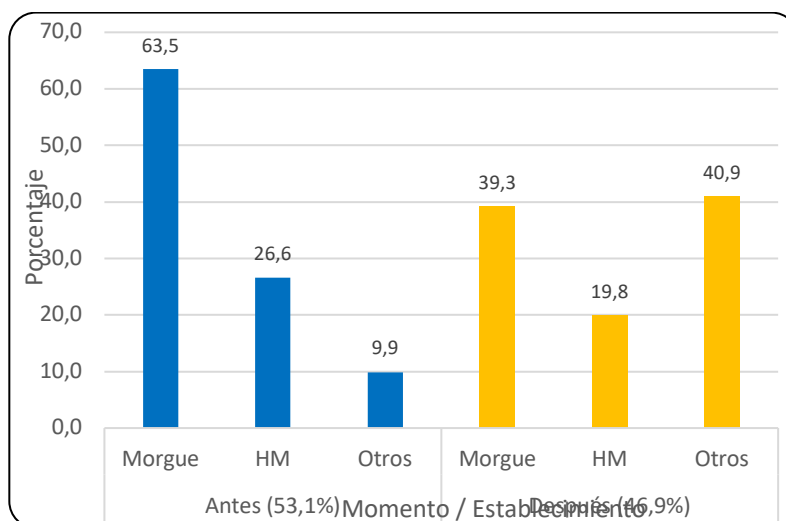
Las variables causa de muerte y establecimiento de fallecimiento del donador se agruparon de la siguiente forma, debido a que algunas categorías de estas variables tenían muy pocos casos (Gráfico 28) (Gráfico 29).

Gráfico 31: Distribución relativa de la causa de muerte de los donantes de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Gráfico 32: Distribución relativa del establecimiento donde falleció el donante de tejidos oculares utilizados antes y después de la norma. 2006 al 2009 y 2015 a 2018.



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Variables a utilizar en el modelo de regresión logística multivariado. (Cuadro 9)

Cuadro 9: Costa Rica. Variables a utilizar en el modelo de regresión logística.

Variables	Tipo	Categorías
<i>Variable Dependiente</i>		
Trasplantes de tejidos oculares antes (2006 al 2009) y después (2015 al 2018) de la nueva ley	Dicotómica	1 = Sí 0 = No
<i>Variables Independientes</i>		
Sexo	Dicotómica	1 = Masculino 0 = Femenino
Edad al fallecimiento del donador	Continua	Entre los 6,0 años hasta los 76,0 años
		1 = Accidente de tránsito 0 = No accidente de tránsito
		1 = Homicidio 0 = No homicidios
Tipo de muerte	Nominal	1 = Natural 0 = No natural 1 = Otros tipos de muerte (referencia) 0 = No otros
Causa de muerte	Nominal	1 = Politrauma

Variables	Tipo	Categorías
		0 = No politrauma
		1 = HAF
		0 = No HAF
		1 = Cardiovascular
		0 = No cardiovascular
		1 = TCE
		0 = No TCE
		1 = Otras causas (referencia)
		0 = No otras causas
		1 = Morgue
		0 = No Morgue
		1 = HM
		0 = No HM
		1 = Otros establecimiento (referencia)
		0 = No otro establecimiento
Tipo de cirugía	Dicotómica	1 = Penetrante
		0 = Otro tipo de cirugía
Tejido rechazado	Dicotómica	1 = Si

Variabes	Tipo	Categorías
		0 = No

Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Análisis Bivariado

Se ajustaron modelos de regresión logística con la variable dependiente: el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018) y cada una de las variables independientes para evaluar su significancia a un 25%; si alguna variable independiente es dicotómica se codifica con unos y ceros, si es categórica se convierten en variables dummies dejando una categoría como referencia y si son continuas se analizan originalmente.

Luego de la evaluación del modelo encontramos que las variables tipo de cirugía y tipo de rechazo no son significativas al 25%; es decir, que estas variables no explican si el trasplante de tejidos oculares se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018), las cuales se eliminan del modelo. Las demás se incluyen en el modelo. (Cuadro 10)

Cuadro 10: Costa Rica. Variables significativas al 25% en el modelo de regresión logística.

Variabes	Estadístico de Wald (z)	Valor de p
Sexo	1,69	0,091*
Edad al fallecimiento del donador	-7,66	0,000*
Tipo de muerte:		
Accidente de tránsito	-0,46	0,649
Homicidio	-0,90	0,366
Natural	-6,04	0,000*
Causa de muerte		

Politrauma	3,56	0,000*
HAF	1,46	0,143*
Cardiovascular	1,47	0,142*
TCE	-1,92	0,055*
Establecimiento de muerte		
Morgue	7,56	0,000*
Hospital México (HM)	6,01	0,000*
Tipo de cirugía	-	-
Tejido rechazado	1,07	0,286

* Variables significativas al 25%

Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Modelo multivariado

Como el valor de LR chi2 (10) = 133,65; quiere decir, que los coeficientes son conjuntamente significativos para explicar la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018). El valor de Prob > chi2 = 0,000, indica que podemos rechazar el 0,0% de la hipótesis de que todos los coeficiente sean iguales a cero. El Pseudo R² = 0,1878, significa que aproximadamente el 19,0% de la variación de la variable dependiente, es explicada por la variación de las variables independientes del modelo. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

Regresión Logística.	Número de Observaciones	=	515
	LR chi2(11)	=	133,65
	Prob > chi2	=	0,0000
	Pseudo R2	=	0,1878

Log verosimilitud = -289,08643

Cuadro 11: Influencia de las variables independientes en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).

Periodo	Odds ratio	Error estándar	Valor de z	P > z	Intervalo Confianza (95%)	
					L. Inferior	L. Superior
Edad fallecimiento	0,9611	0,0083	-4,58	0,000*	0,9449	0,9776
Tipo de muerte						
Accidente tránsito	0,9051	0,4222	-0,21	0,831	0,3628	2,258
Homicidio	1,8554	1,0211	1,12	0,261	0,6309	5,4561
Natural	0,1678	0,0843	-3,55	0,000*	0,0627	0,4493
Causa de muerte						
Politrauma	0,9195	0,4770	-0,16	0,871	0,3327	2,5417
HAF	0,2721	0,1382	-2,56	0,010*	0,1005	0,7365
Cardiovascular	0,7015	0,3343	-0,74	0,457	0,2757	1,7850
TCE	3,3196	1,6428	2,42	0,015*	1,2585	8,7562
Establecimiento fallecimiento						
Morgue	3,1985	0,9525	3,90	0,000*	1,7842	5,7337
Hospital México	3,5438	1,1598	3,87	0,000*	1,8659	6,7305
Constante	2,5999	1,2408	2,00	0,045*	1,0203	6,6249

* Variables significativas al 25%

Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Cuando el intervalo de confianza del odds ratio contiene el 1, quiere decir que no es significativo, es decir, no existe asociación.

Por cada año que aumente la edad del donante fallecido hay un 4,0% más probabilidad que el trasplante haya sido realizado después de la nueva ley, dejando las demás variables constantes. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

Los tejidos oculares provenientes de donadores que fallecieron de muerte natural presentan un 83,0% más de probabilidad de que el trasplante se haya realizado luego de la nueva ley, comparados con los tejidos provenientes de donadores que fallecieron por otros tipo de muerte, dejando las demás variables constantes. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

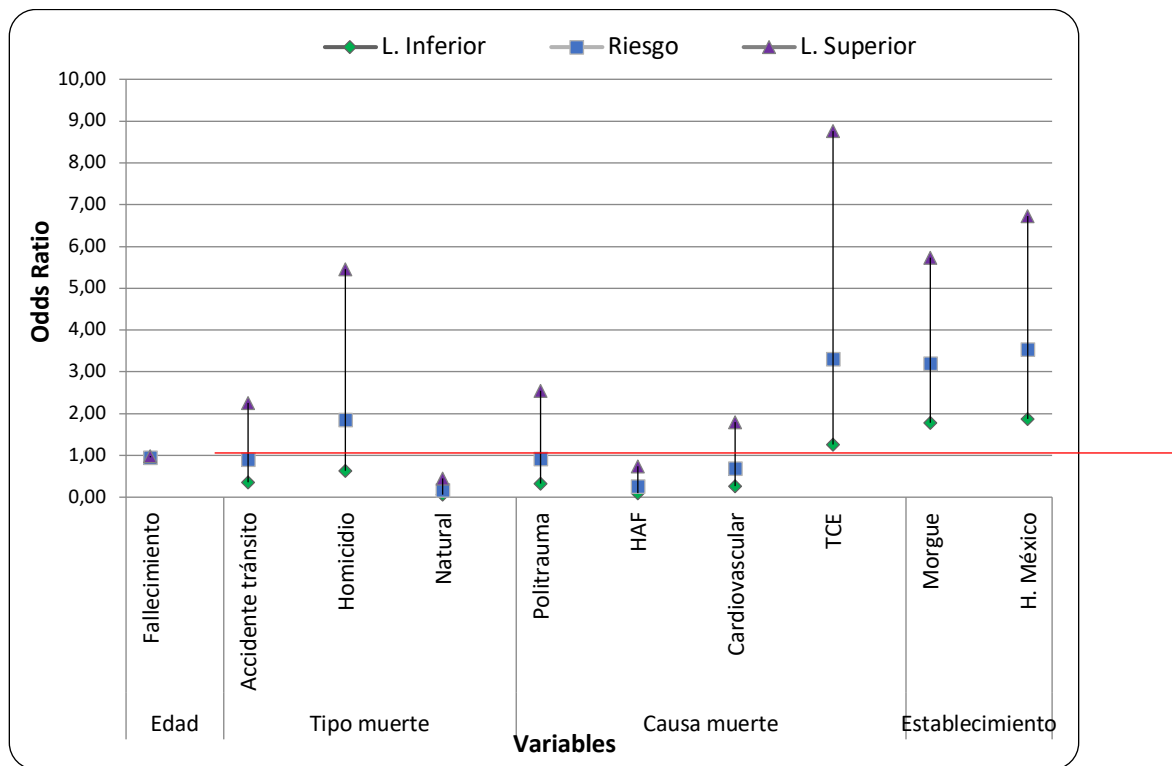
Los tejidos oculares provenientes de donadores que fallecieron por HAF presentan un 73,0% más de probabilidad de que el trasplantes se haya realizado luego de la nueva ley, comparados con los tejidos provenientes de donadores que fallecieron por otras causas de muerte, dejando las demás variables constantes. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

En los tejidos oculares provenientes de donadores que fallecieron por TCE se les incremento la razón de haber sido realizados los trasplantes antes de la nueva ley 3,32 veces más, comparados con los tejidos provenientes de donadores que fallecieron por otras causas de muerte, dejando las demás variables constantes. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

En los tejidos oculares provenientes de donadores que fallecieron en la morgue se les incremento la razón de haber sido realizados los trasplantes antes de la nueva ley 3,20 veces más, comparados con los tejidos provenientes de donadores que fallecieron por otras causas de muerte, dejando las demás variables constantes. (Cuadro11) (Gráfico 34)

En los tejidos oculares provenientes de donadores que fallecieron en el hospital México se les incremento la razón de haber sido realizados los trasplantes antes de la nueva ley 3,54 veces más, comparados con los tejidos provenientes de donadores que fallecieron por otras causas de muerte, dejando las demás variables constantes. (Cuadro 11) (Gráfico 34)

Gráfico 33: Influencia de las variables independientes en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

La variable que tuvo mayor efecto sobre la posibilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018) fue: (e^{β} Estandarizado). (Cuadro 12) la edad al fallecimiento del donador de los tejidos oculares.

Cuadro 12: Influencia de las variables independientes estandarizadas en la probabilidad de que el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).

Periodo	β	Valor de z	$P > z $	e^{β}	e^{β} Estandarizado
Edad fallecimiento	-0,0397	-4,58	0,000	0,9611	14,8850
Tipo de muerte					
Accidente tránsito	-0,0997	-0,21	0,831	0,9051	0,4840
Homicidio	0,6181	1,12	0,261	1,8554	0,4359
Natural	-1,7848	-3,55	0,000	0,1678	0,4326
Causa de muerte					
Politrauma	-0,0839	-0,16	0,871	0,9195	0,4473
HAF	-1,3016	-2,56	0,010	0,2721	0,4033
Cardiovascular	-0,3545	-0,74	0,457	0,7015	0,3367
TCE	1,1998	2,42	0,015	3,3196	0,3164
Establecimiento fallecimiento					
Morgue	1,1627	3,90	0,000	3,1985	0,5000
Hospital México	1,2652	3,87	0,000	3,5438	0,4244

Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Pruebas de bondad de ajuste

Ho: Los valores observados y predichos son iguales

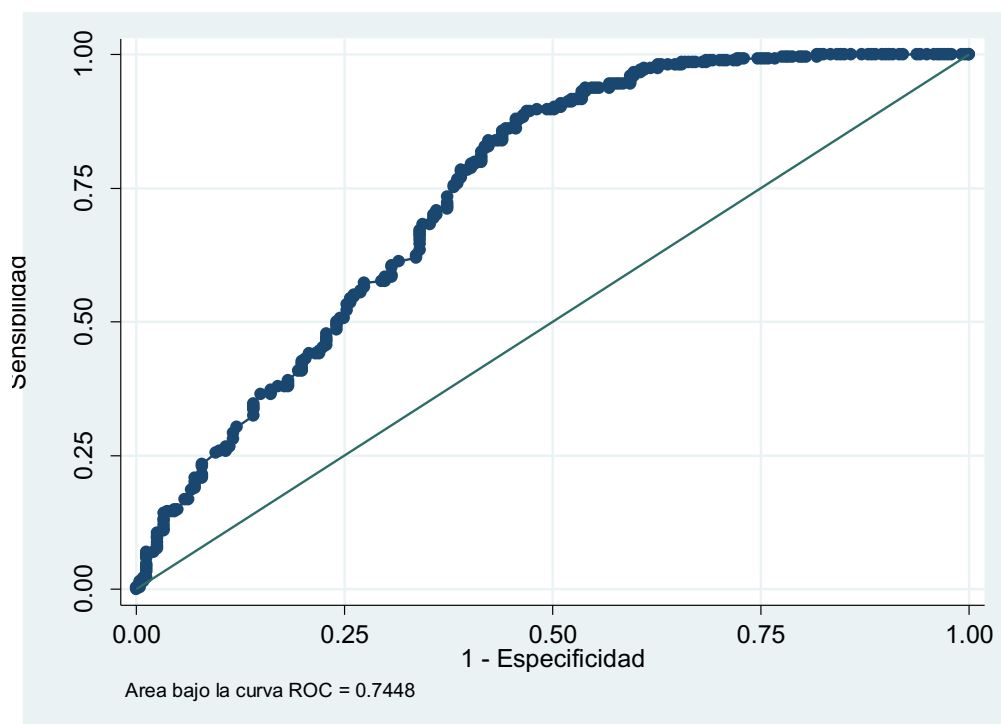
Ha: Los valores observados y predichos son diferentes

Número de observaciones	=	515
Número patrones de covariables	=	292
Pearson $\chi^2(281)$	=	312,77
Prob > χ^2	=	0,0933

Como el p-value es mayor que 0,05; se concluye que hay buen ajuste.

Las curvas ROC (Característica de operación receptora, del inglés receiver operating characteristic) metodología desarrollada en el seno de la teoría de la decisión (1950), la cual mediante la representación de los pares (1-especificidad, sensibilidad), obtenidos de considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, la curva ROC proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica, la curva ROC es necesariamente creciente, propiedad reflejada entre la relación de sensibilidad y especificidad; es decir, si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, sólo puede hacerse a expensas de disminuir al mismo tiempo la especificidad: Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería la diagonal que une el vértice inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuera perfecta (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) pasaría por dicho punto. Un test con un área bajo la curva de 0,5 no aporta información. Luego la exactitud diagnóstica es del 74,48%. (Gráfico 31)

Gráfico 34: Curva característica para la variable dependiente: el trasplante se realizó antes de la nueva ley (2006 al 2009) o después de la nueva ley (2015 al 2018).



Fuente: Banco de Ojos, CCSS

Análisis

Trasplante de córnea en Costa Rica

El trasplante de cornea, si bien podría simplificarse para su explicación como una técnica quirúrgica, es un fenómeno cuyas implicaciones se irradian hasta comprender política de salud pública, la ley general de salud, el funcionamiento de centros de trauma, morgues entre otras. Por razón evidente, uno de los principales determinantes en la capacidad institucional de realizar este procedimiento es la disponibilidad del tejido donante a implantar. De modo que es pivote en este análisis el estudio del número de corneas captadas por los centros encargados, su tendencia en el tiempo y correlacionarlo con otras variables estudiadas para intentar así identificar posibles actores y causas generadores de las tendencias observadas. En esta primera parte se describen las tendencias observadas en las variables que describen la práctica quirúrgica y patología causal en nuestro país y en el siguiente apartado se discuten las comparaciones y los posibles agentes generadores de las diferencias observadas.

En los 18 años estudiados se captó un total de 3927 corneas, con una tendencia inicial a la alta hasta el año 2004 y una tendencia a la disminución a partir de ese año que se mantienen hasta el final del estudio (Gráfico 1). Esta tendencia es preocupante, dado que la limitante de tejido disponible, disminuye la capacidad resolutoria institucional en términos de volumen quirúrgico ofertable a los pacientes y puede producir incrementos en listas de espera y prevalencia de pacientes con patología corneal no corregida en nuestro país. No obstante, tranquiliza en cierta medida que, al observar las tendencias de ingreso a lista de espera, es decir, la frecuencia con la que los oftalmólogos indican trasplante de cornea para resolver la patología corneal de un paciente, la misma sigue el mismo patrón descendente (Gráfico 3).

En este trabajo se logró identificar además tres picos en los ingresos a la lista de espera, uno a comienzos de año, uno a medio año y otro a finales de año (Gráfico 3). Este análisis se realizó de manera separada para los años antes del 2014 y después del 2014 con la intención de observar si la tendencia se mantiene en los años más recientes a pesar de la disminución en el número de

casos y los cambios con los años de otras posibles variables que llevan a la indicación del trasplante y aún cuando la tendencia en los últimos cuatro años es menos notoria por existir un menor número de casos, la misma se hace evidente al observar la distribución relativa (grafico 5, línea roja a la derecha). Esto nos lleva a valorar las épocas del año en que más se opera de trasplante, y es notorio que también existe una distribución en tres picos, y que los mismos coinciden con los tiempos de solicitud (grafico 8). Es del parecer de los investigadores que los aumentos súbitos y coordinados en estas dos variables implica que esos eventos quirúrgicos corresponden a cirugías de emergencia que con mucha probabilidad se deban a accidentes durante las vacaciones de finales/comienzos de año, y el de medio año/semana santa .

Respecto a la realización de trasplantes la progresión en el tiempo es muy característica, con números bajos en los primeros años del estudio que suben hasta alcanzar los 700 trasplantes anuales y que posteriormente disminuyen nuevamente (grafico 6). Para interpretar estos datos, los investigadores proponen que se haga de manera conjunta con el grafico 1 y el grafico 3, permitiéndose una interpretación conjunta de la progresión en el tiempo de la cantidad de tejido disponible, la cantidad de solicitudes de trasplante y la cantidad de cirugías que se llevaron a cabo. Los investigadores proponen dividir el periodo estudiado en 3 períodos de 6 años con un primer período que abarca del 2001-2006, un segundo período del 2007-2012 y un tercer período del 2013-2018 (ANEXO 2). Así, en el primer período se puede observar una amplia cantidad de tejidos disponibles, muchas solicitudes de ingreso a la lista de espera, pero muy escasa cantidad de trasplantes realizados. La cantidad de tejidos captados aún así no era suficiente para satisfacer la demanda total, pero llama la atención que la cantidad de cirugías realizadas fue considerablemente menor, que la cantidad de tejido captado por año en este primer tiempo. Por este motivo es de suponer, que existen una o más variables ajenas a las aquí evaluadas, que afectaron la capacidad resolutoria de la institución tal como un faltante de la cantidad de especialistas oftalmólogos capacitados en el procedimiento, subespecialistas en cornea, una distribución de dichos recursos que se limitaba en área geográfica u otros factores administrativos que no permitieron un mejor aprovechamiento de los tejidos disponibles. En el segundo período, la cantidad de solicitudes comienza a ser menor que la cantidad de trasplantes realizados, y se podría asumir que la capacidad institucional venció a la demanda al lograr que la cantidad de trasplantes realizados fuera mayor que la cantidad de solicitudes realizadas en ese periodo (una puesta al día en la lista de espera). Cabe aclarar que este es fue período histórico en que existió una mayor importación de tejidos

desde el extranjero. Lo anterior explica porqué la cantidad de trasplantes realizados pudo superar a la captación de tejidos a nivel país.

En el tercer período observamos un tercer comportamiento, y el esperable para la realidad del país en los últimos años. En este período se puede observar como la cantidad de trasplantes que se realiza se equipara a la cantidad de solicitudes realizadas lo que implicaría una resolución paulatina de la lista de espera. Sin embargo, cabe aclarar que este grafico muestra los datos anuales, no el acumulado global por año. Es necesario aclarar que para lograr poner al día la lista de espera es necesario que la cantidad de trasplantes realizados por año supere en varios ordenes a los ingresos a lista de espera. Queda claro de acuerdo a este análisis que, en los últimos años, la institución tiene la suficiente capacidad resolutive para utilizar la totalidad del tejido disponible en la practica de cirugía restaurativa visual por medio de trasplante corneal, y que una limitante importante para la prestación de un mejor servicio en este campo en los últimos años, es la disponibilidad de corneas donantes.

Respecto al tiempo de espera se observó una disminución notoria y estadísticamente significativa (grafico 9). Esto debe analizarse con cautela. En primera instancia, cuando se observa este grafico a la luz de lo mencionado en el párrafo anterior, sería de esperar que dado que los trasplantes tienen a superar el número de solicitudes en el periodo del 2013 al 2018, la disminución del tiempo de espera sea real y objetiva. Sin embargo, como se mencionó, lograr una real resolución de la lista de espera implica que la cantidad de trasplantes sea incluso mayor de la observada, y esto se hace notorio si al observar el grafico 9 se nota que si bien promedio disminuye notoriamente (línea en el centro de la caja), los valores máximos tienen a mantenerse muy altos (limite superior del bigote superior) con algunos valores dispersos a la misma altura del valor máximo del periodo anterior.

En la misma línea, se analizó la espera por trasplante para los 3 centros que mas realizan el procedimiento en el país, y se observó una tendencia que se correlaciona con lo descrito en el párrafo anterior. Se observa una disminución en las medianas de los tiempos de espera en todos los casos (Punto rojo dentro de la caja), con el valor mas bajo alrededor del año 2009, y medianas de espera que se mantienen en el tiempo los años siguientes, sin embargo, los limites superiores de la caja (reflejando los valores ubicados en el percentil 75) y los valores máximos (limite del bigote superior) es considerablemente mayor al final del período, indicando que, aunque en promedio los pacientes esperan menos por trasplante en los años mas recientes, siguen existiendo pacientes que en el 2018 habían esperado más de 8 años para su cirugía.

Ha de decirse entonces que el promedio, por útil que sea como medida de comparación, puede generar conclusiones engañosas de no analizarse con el contexto estadístico y clínico completo. Hay que tomar en consideración por lo tanto, que los promedios y las medianas pueden bajar al presentarse patologías urgentes, de resolución aguda y por cambios en el comportamiento de los diagnósticos, pero el paciente con patologías crónicas y en donde la cirugía no es emergencia parecen seguir esperando muchos años para su cirugía (grafico 10). En otras palabras, es necesario indicar que la disminución observada en los tiempos de espera puede deberse mas a un aumento de los pacientes operados en muy corto tiempo (emergencias debido a úlceras o traumas perforantes) que a una disminución general del tiempo de espera.

Respecto a la edad de los pacientes trasplantados en nuestro país, se puede ver como hay una disminución significativa en los últimos años (grafico 11) con tendencia a operar pacientes mas jóvenes que antes. Al analizar esto específicamente por grupos etáreos observamos una distribución bimodal, con un pico en los 20-40 años y otro a los 60 años o más, patrón que cambia después del 2012 a expensas de la amputación de ese segundo pico (grafico 12). Esto debe correlacionarse con los diagnósticos más reportados para estas cirugías, donde se observa una tendencia clara a la disminución para los diagnósticos de queratopatía bulosa (la principal responsable del segundo pico de la curva) y queratocono, y un aumento notorio de las cirugías indicadas por úlceras y perforaciones (grafico 19).

De lo anterior es importante recalcar la disminución de la queratopatía bulosa como causa trasplante de cornea, algo esperable en un país cuya oftalmología ha evolucionado en complejidad, capacidad resolutoria y calidad de instrumental utilizado para abordar al paciente portador de catarata.

Así mismo es remarcable el hecho de que, aunque el queratocono sigue siendo una patología de alta prevalencia a nivel nacional y mundial, estrategias de diagnóstico y abordaje temprano han logrado una disminución muy significativa en la necesidad de trasplante como medida terapéutica. De este modo, el trasplante de cornea en Costa Rica es cada vez menos necesario para el manejo de este tipo de patologías, y su uso empieza a ser cada vez mas para resolver casos de trauma, infecciones y las secuelas de estos.

En este trabajo fue notorio que la cantidad de trasplantes realizados en valores relativos es mayor al comienzo del período estudiado, y disminuye de manera sostenida para las 7 provincias hasta el

presente (grafico 14). No obstante, al analizar la distribución relativa *anual* de las 7 provincias y ver su progresión en el tiempo se observa como San José va disminuyendo su protagonismo como provincia de mayor origen de paciente trasplantado y se observa una tendencia porcentual a subir en los caso de otras provincias, principalmente la provincia de Alajuela (grafico 15).

Respecto a la lateralidad, no parece haber diferencia entre la cantidad de trasplantes que se realizan en nuestro país, con proporciones muy cercanas al 50:50 tanto en el período previo al 2014 como en años mas recientes (grafico 20).

El antes y después del cambio del marco legal en materia de trasplante en Costa Rica

En el apartado anterior se describió lo relacionado al comportamiento observado en materia de trasplante y patología corneal como causa de indicación de cirugía, observando cambios y progresiones en el tiempo, pero procurando no profundizar en comparaciones entre los períodos antes y después del cambio del marco legal. En este apartado se procura discutir mas a fondo las diferencias observadas utilizando como fecha de corte el año 2014.

Al comparar el promedio de captación previo al cambio de ley ($208.0 \pm 36,2$ [CI 95%, 205.5-210.5]) con el promedio de los años posteriores (177.5 [CI 95%, 176.1-178.9]) observamos una diferencia que es estadísticamente significativa $p < 0.0001$. Considerando que el promedio de solicitudes en los últimos 4 años fue de 68 solicitudes/año, una diferencia en la captación promedio de 30 tejidos, debe considerarse clínicamente muy significativa (Grafico 2, cuadro 3).

Es importante recordar que aunque se observó en este protocolo una disminución promedio de los tiempos de espera por trasplante en período posterior al 2014, los mismos están sujetos a múltiples factores y aunque la ley de donación de organos podría tener algún efecto en los mismo, es difícil identificar una relación de causalidad, en primera instancia porque el modelo estadístico utilizado para esa observación no lo permite, y en segunda instancia, porque queda claro que existen otros factores (algunos ya mencionados) que ejercen un efecto trascendental en ese análisis. A continuación, recalamos algunas de estas interacciones entre variables que introducen sesgo al tratar de identificar una relación de causalidad. En primera instancia el análisis ya descrito en la sección previa donde parece se observa una disminucion de los promedios y medianas de tiempo

de espera, pero conservando un grupo importante de pacientes (con mucha probabilidad, aquellos que aquejan dolencias crónicas) que no experimentan una reducción de estos tiempos. Esta misma línea de pensamiento se comparte para las demás variables estudiadas relacionadas con el paciente trasplantado, en las que parece haber muchos más factores clínicos, administrativos o históricos que son ajenos a la ley de trasplante y donación de órganos, y que afecta una adecuada interpretación de los cambios observados luego de la transformación del marco legal.

Por otro lado, ese no parece ser el caso para las variables asociadas al tejido donando. Dado que la Ley 9222 afecta directamente los procedimientos de captación, es del parecer de los investigadores que los cambios en estas variables podrían ser menos afectadas por la multifactoriedad antes mencionada y estar más asociados al cambio del marco legal.

El primer cambio notorio es que, si bien el porcentaje de hombres y mujeres donadoras no cambia de manera significativa al analizarse a groso modo, las características de estos grupos sí cambian significativamente (grafico 22). La edad promedio de los donadores es un aspecto claramente diferente entre el período antes y después del cambio en el marco de ley. En el período previo, el promedio de edad fue de 27,7 años y solo un 1,1% de estos tenía más de 50 años, mientras que en el período post el promedio sube a 38,6 y el 29% de estos tenía más de 50 años (Grafico 23). Cuando se analizan las diferencias separando los grupos por sexo las diferencias también saltan a la vista, con un promedio de edad en las mujeres donadoras que sube de 24 años, a casi 50, y un aumento también en la muestra de hombres de 28.5 años a 35.6. La diferencia más notoria la encontramos en la cantidad de donadores mayores de 50 años, especialmente para las mujeres que pasa de mostrar 0% de mayores de 50 años en el período anterior a 37.1% en el período posterior (Grafico 26).

El cambio del marco legal trajo consigo cambios significativos en los protocolos y requisitos que se deben cumplir previa extracción del tejido que podrían haber tenido mayor repercusión en los sitios donde el paciente acude y fallece en situación de emergencia. Esto por la dificultad que pueden experimentar los clínicos para corroborar la anuencia de donación por parte del paciente, la ausencia de un sistema electrónico de verificación que pueda utilizarse en la sala de emergencias o la falta de documentos como cédula o licencia de conducir donde conste tal anuencia. Igual sería el caso para aquellos potenciales donantes que acuden llegan a la morgue judicial, lugar donde el previo marco legal facultaba al patólogo para la extracción inmediata del tejido bajo principio de presunción, no así en este momento. Este probablemente no sería el caso para las patologías

crónicas, en las que la conversación sobre anuencia de donación forma parte de la interacción del médico con el paciente y familiares.

La hipótesis de que las donaciones provenientes de muertes violentas atendidas en servicios de emergencias y morgue judicial son las más afectadas por el cambio del marco de ley, se respalda al valorar los tipos de muerte de los pacientes donadores, donde la información registrada muestra un cambio muy significativo en las proporciones de donador por accidente de tránsito y muerte de tipo natural. Previa al 2014, los accidentes de tránsito ocupaban el 45% y las causas naturales solamente el 9.8%, posterior a esta fecha, las causas naturales suben al 42.1% y los accidentes de tránsito ocupan ahora solo un 28.1%. También se observa una disminución de un 8% en la proporción de tejidos donantes provenientes de homicidios (grafico 27). Cabe recalcar que este cambio refleja solo parte de la afectación y que se espera que análisis subsecuentes muestren mayores diferencias, esto porque si bien la ley 9222 generó ambigüedades que han traído al traste el funcionamiento de la morgue judicial como centro extractor de tejidos oculares, la misma continuó cumpliendo esta función hasta comienzos del 2017. De modo que se espera que análisis que contemplen el periodo posterior al 2017 reflejen diferencias mucho más marcadas tanto en volumen como en distribución relativa de captación por centro hospitalario.

El mismo fenómeno se observa al analizar las causas de muerte donde existe una disminución significativa de las causas de muerte asociadas a eventos violentos y aumenta en gran medida la proporción ocupada por eventos cardiovasculares (grafico28).

Si consideramos que la gran mayoría de los tejidos donadores que provienen de morgue judicial se asocia a una muerte violenta, el hecho de que ese sea el centro en que se nota el mayor cambio en este estudio parece estar en acuerdo con el mecanismo de afectación que proponemos. En este centro, se observa una disminución de la cantidad de tejidos captados casi el 40%

De todo lo anterior se puede llegar a la conclusión de que algunos de los cambios impuestos o resultantes de la llegada de la ley 9222 produce una modificación en la demografía de los pacientes que acaban siendo donadores de tejido corneal. Esto implica un mayor número de donadores provenientes de establecimientos de salud hospitalario, y menos de la morgue judicial, e incluso en los centros hospitalarios, parece haber tendencia a mayor captación de pacientes fallecidos en salón que los asociados a emergencias. Esto resulta en corneas provenientes de pacientes mas

añosos, de lo que se podría concluir también corneas menos aptas para trasplante o con vida útil mas corta.

Debe mencionarse, además, que la posibilidad de identificar hallazgos como estos había sido contemplado, por lo que se estudió la proporción de tejidos rechazados para verificar si una posible disminución de la calidad de los tejidos se asociaba además a una mayor proporción de tejidos rechazados. Sin embargo, la proporción de tejidos rechazados no cambió de manera significativa, de hecho, existe una tendencia no significativa a la baja. Para los investigadores, esta tendencia genera la sospecha de que al existir una menor captación de tejidos, aún cuando la calidad de los mismos podría haber disminuido, exista un umbral aun más alto para el rechazo del mismo.

Análisis de Regresión Logística.

Con la intención de procurar indagar mas profundo en una posible relación de causalidad entre el cambio del marco de legalidad y los cambios observados en las variables estudiadas, se diseño un modelo de regresión logística. En este modelo, se observo una asociación significativa para las variables: edad al fallecimiento, muerte de tipo natural, causa de muerte asociada a Herida por arma de fuego y trauma craneoencefálico, fallecimiento en la morgue judicial y hospital México.

Es necesario hacer la observación de que el estudio ideal para determinar causalidad entre un evento y un cambio observado, sería un estudio prospectivo y de preferencia, controlado. En nuestro caso al tratarse de un evento ocurrido en el pasado, el modelo utilizado tiene la posibilidad de detectar asociación entre las variables, sin embargo, con limitaciones que deben tomarse en cuenta al interpretar los resultados. Debe mencionarse además que, aunque el modelo mostró confiabilidad y significancia estadística, y determina que si hubo un cambio asociado al nuevo período, el valor de pseudo R2 denota que únicamente un 20% de los cambios observados en las variables parecen estar asociados al cambio del marco legal. Esto debe ser interpretado como debilidad del modelo que como ya se ha comentado, debido a la multifactoriedad asociada a cada evento estudiado, puede haber dejado por fuera otras variables importantes generadoras de los cambios observados.

No obstante, al analizar de manera conjunta y este modelo y todas las demás tendencias y comparaciones discutidas previamente, y ponerlas en contexto clínico y de situación país, queda

claro que existe una asociación significativa, aunque no de causalidad única, entre el cambio del marco de ley y la tendencia a la baja de captación de tejidos en algunos centros de nuestro país, además de un cambio en las características de la población donadora de trasplante.

Conclusiones

El Presente estudio logra sentar precedente al describir las tendencias la patología corneal responsable de trasplante de cornea en nuestro país durante las ultimas dos décadas, las tendencias en captación de tejidos, y las variables relacionadas tanto a los pacientes trasplantados como a los pacientes donadores de tejido corneal en nuestro país. Además, se logró evidenciar diferencias importantes al comparar los periodos antes y después del año 2014. Es importante mencionar que, aunque este estudio si logra evidenciar tendencias en los análisis longitudinales, y diferencias al comparar los dos periodos estudiados, es evidente que existen múltiples factores que influyen a las variables y que es muy probable que las modificaciones en el marco legal como la entrada en vigencia de la ley 9222 y su reglamento expliquen únicamente parte de los cambios observados.

Este trabajo sienta una base para futuros trabajos clínicos, y para comparaciones respecto a la realidad nacional y la epidemiología de la patología relacionada con trasplante de cornea en nuestro país.

Bibliografía:

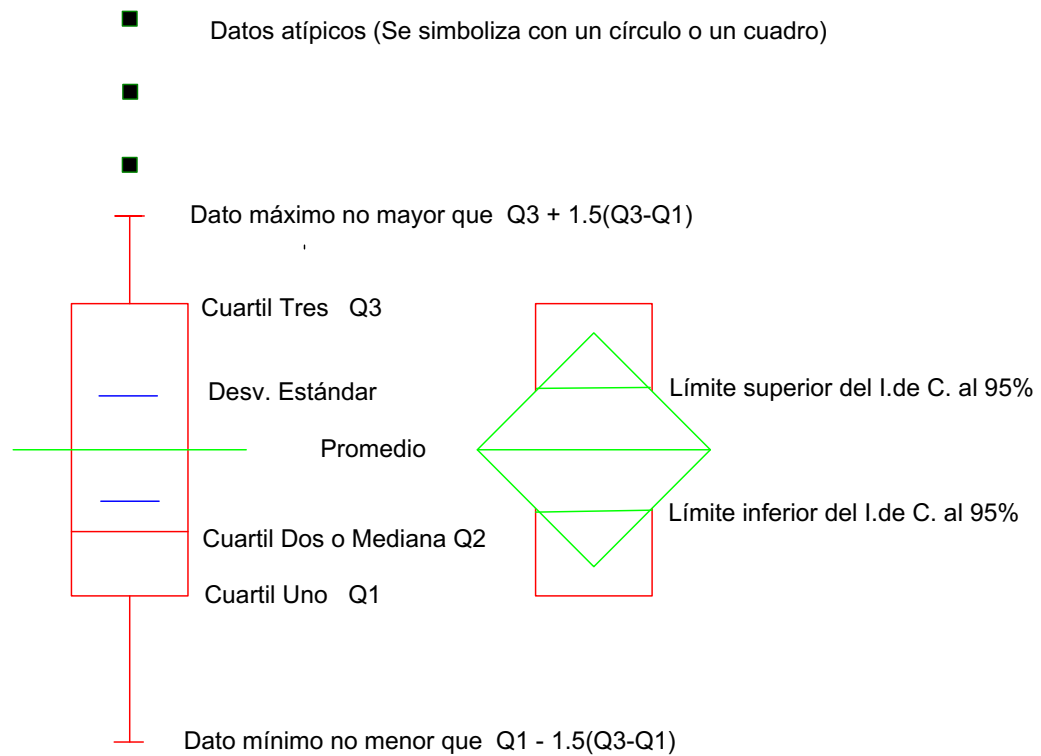
1. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system [Internet]. 1st ed. Vol. 102, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2011. 3–19 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52903-9.00007-8>
2. Thomas JWT. The results of corneal trans-plantation. *Br Med J*. 1937;1(3967):114.
3. Burke J. Total Keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1920;18:440–7.
4. Macovei M-L, Nica M-A. Penetrating keratoplasty: from aid dependence to independence. *Rom J Ophthalmol*. 2017;61(2):128–32.
5. Singh NP, Said DG, Dua HS. Lamellar keratoplasty techniques. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(5):1239–50.
6. Ram R. Tectonic corneal lamellar grafting for surgically-induced necrotizing scleritis after strabismus surgery: Case report & literature review. *Am J Ophthalmol Case Reports* [Internet]. 2018;11(April):28–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.04.025>
7. Ho D, Chai C, Lin H, Htoon HM, Tan AM, Manotosh R, et al. Optical and Tectonic Corneal Transplant Outcomes in a Tertiary Hospital in Singapore within the Singapore Corneal Transplant Registry. *Ann Acad Med Singapore*. 2018;47(3):92–100.
8. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing indications in penetrating keratoplasty: A systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation*. 2017;101(6):1387–99.
9. Arya SK, Raj A, Bamotra RK, Bhatti A, Deswal J, Sindhu M. Indications and graft survival analysis in optical penetrating keratoplasty in a tertiary care center in North India: a 5-year study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1669–79.
10. Ple-Plakon PA, Shtein RM. Trends in corneal transplantation: Indications and techniques. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(4):300–5.
11. H Tan DT, G Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. *Ophthalmology 3 Corneal transplantation*.

- Lancet [Internet]. 2012;379(9827):1749–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60437-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60437-1)
12. Asamblea Legislativa de Costa Rica. LEY N° 9222, Ley general de donación y trasplante de órganos y tejidos humanos [Internet]. Sistema Costarricense de Información Jurídica. 2014 [cited 2019 Sep 23]. Available from: http://www.minsa.gob.pe/ondt/normas/ley_28189.pdf
 13. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células: compilación y análisis comparado. 1ed ed. Washington, D.C.: OPS; 2013.
 14. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Nov;49:1–16.
 15. Martínez CP, Aresti AL, Martínez JA. Ectasias corneales naturales. *Biomecánica y Arqut corneal.* 2014;153–64.
 16. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli M V., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(12):e1221–34.
 17. Mannis MJ, Mannis AA. Corneal Transplantation- A History in Profiles: Second edition [Internet]. Wayenborgh Publishing; 2018. (Hirschberg History of Ophthalmology: The Monographs). Available from: <https://books.google.co.cr/books?id=bKJ8DwAAQBAJ>
 18. Darwin E. *Zoonomia; or, the laws of organic life.* 1st ed. J. Johnson; 1794.
 19. Domene-Hinojosa JL. *Cornea Quirúrgica, Centro Mexicano de Córnea y Cirugía Refractiva A.C.* Ciudad de Mexico: Permanyer; 2019.
 20. Polack FM. Ramon Castroviejo 1904-1987. *Cornea.* 2000;56:593–602.
 21. Malbran E. Lamellar keratoplasty in keratoconus. *Int Ophthalmol Clin.* 1966;6(1):99–109.
 22. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:327–33.
 23. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FWJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology.* 2009 Dec;116(12):2361–8.

24. Gorovoy MS, Meisler DM, Dupps WJJ. Late repeat Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2008 Feb;27(2):238–40.
25. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006 Sep;25(8):987–90.
26. Price FWJ, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg*. 2005;21(4):339–45.
27. PGR. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Procuraduría General de la Republica. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.pgrweb.go.cr/scij/>

ANEXOS

ANEXO 1. Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



ANEXO 2. Distribución anual absoluta del número de corneas captadas, cantidad de cirugías realizadas y numero de ingreso a listas de espera, del 2001 al 2018.

