

## Update en queratoplastia endotelial

Francisco Arnalich Montiel

Jefe Sección Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid

### INTRODUCCIÓN

El endotelio corneal es una monocapa de células derivada de la cresta neural, detenidas en la fase G1 del ciclo celular por lo que se cree que no se divide después del nacimiento, si bien estudios *in vitro* han demostrado su potencial de división celular (1).

El endotelio juega un papel fundamental en la homeostasis corneal al mantener un estado de deshidratación relativa, un requisito para la transparencia corneal. Esta deturgescencia precisa de un número suficiente de células endoteliales funcionales, y cuando la densidad celular cae por debajo de las 500 células por  $\text{mm}^2$ , la bomba endotelial deja de funcionar adecuadamente y la cornea se edematiza, perdiendo su transparencia.

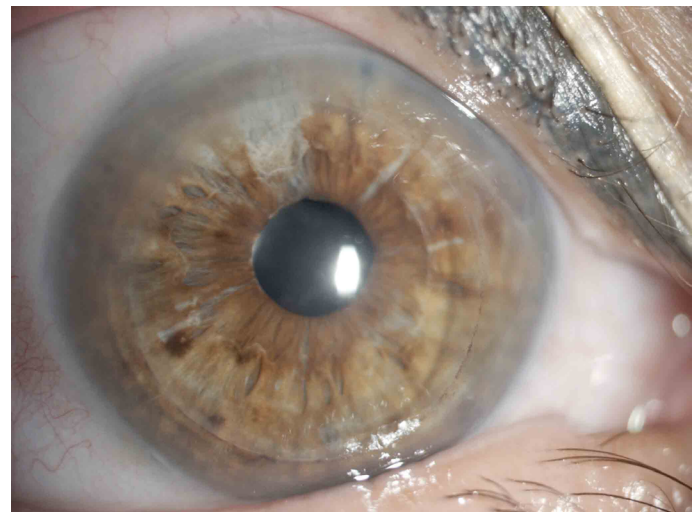
La terapia médica actual para la pérdida de visión relacionada con el edema corneal se limita a disminuir la hidratación de la cornea con gotas y ungüentos hiperosmóticos y en espera de resultados más potentes de los inhibidores de la Rho Quinasa, la mayoría de las veces se requiere una intervención quirúrgica para recuperar la claridad corneal.

Durante décadas, la queratoplastia penetrante fue la solución a las enfermedades endoteliales, fundamentalmente distrofia endotelial de Fuchs y queratopatía bullosa, y fracaso secundario de injerto corneal previo por agotamiento de la reserva endotelial, que son además tres de las causas más frecuentes de indicación de trasplante corneal (2). Desde comienzos de siglo, los avances recientes en la queratoplastia endotelial (EK), el trasplante selectivo de endotelio corneal, en lugar de la queratoplastia de espesor total, han revolucionado el tratamiento de estas enfermedades, con mejores tiempos de recuperación y resultados visuales.

### TÉCNICAS ACTUALES EN EL TRASPLANTE ENDOTELIAL

#### Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK)

La DSAEK es la queratoplastia endotelial que se realiza con más frecuencia en los Estados Unidos (3). La técnica consiste en realizar una descemetorrexia en la córnea del huésped para eliminar el endotelio enfermo y la DM, respetando el estroma posterior, que fue descrita en 2004 por Melles (4). Luego, este tejido se reemplaza por un botón laminar posterior del donante que tiene aproximadamente 100 a 200  $\mu\text{m}$  de grosor y contiene endotelio, DM y una capa delgada de estroma (fig. 1). La

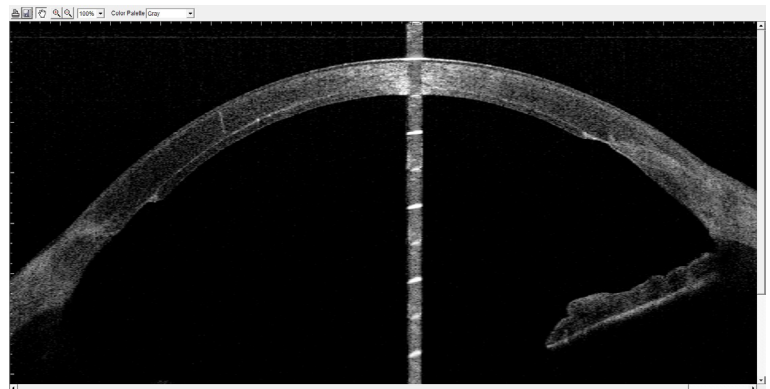


**Figura 1.** Imagen en OCT de DSAEK donde se aprecia la interfase donante-receptor. El donante consta de endotelio, membrana de Descemet y una porción del estroma posterior.

disección del donante realizado con un microqueratocomo es lo que distingue a esta técnica descrita en 2006 por Gorovoy (5), de la DSEK (6) descrita por Price, en la cual la disección es manual. En ambas la manipulación del injerto se ve facilitada por la lámina posterior estromal y se coloca una burbuja de aire en la cámara anterior para facilitar la adherencia del injerto a la cara posterior de la córnea receptora.

En comparación con la queratoplastia penetrante, los resultados visuales son mucho mejores, si bien puede en algunos casos estar limitada por opacidades en la interfase donante-receptor así como por aberraciones de alto orden de la cara posterior, resultantes ambas de variaciones en el grosor del injerto trasplantado (7). De igual modo, la recuperación visual es más rápida que en la queratoplastia endotelial, el astigmatismo inducido mucho menor, y la probabilidad de rechazo también es más reducida (fig. 2).

La tendencia actual es a tallar injertos de menos grosor, y la DSAEK ultrafina (8) (UT-DSAEK) (injertos de 60–90  $\mu\text{m}$ ) o la DSAEK nanofina (9) (NT-DSAEK) (injertos de 50  $\mu\text{m}$  o menores) han mejorado tanto la agudeza visual final, como la rapidez de recuperación en relación a la técnica de DSAEK habitual.

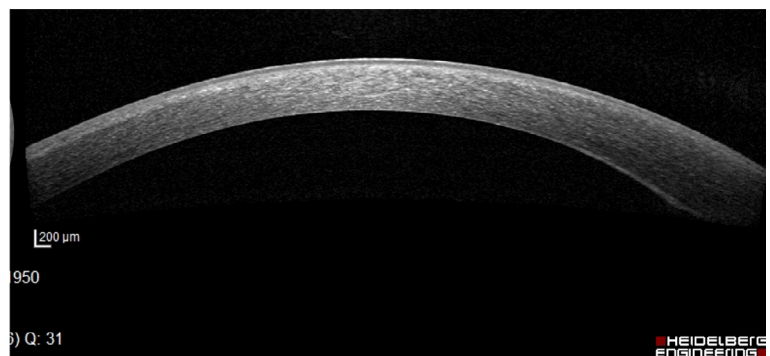


**Figura 2.** Imagen de DSAEK postoperatoria. Se aprecia el borde del injerto endotelial.

## Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

Con la descripción y posterior desarrollo de la técnica DMEK, por primera vez en 2006, Melles et al. volvió a revolucionar el panorama del trasplante de córnea (10,11). Esta técnica permite trasplantar solo la membrana de Descemet (MD) y endotelio a la córnea del huésped después de haber retirado las mismas capas del donante durante la descematorrexis. Estos injertos son muy delgados, con alrededor de 10  $\mu\text{m}$  de espesor (fig. 3).

En comparación con las técnicas previamente descritas, la DMEK tiene el menor riesgo de rechazo del injerto, una mejoría de la agudeza visual mayor, y una recuperación visual más rápida (12,13). En estudios comparados entre ojos de un mismo paciente, la DMEK es preferida por el paciente frente a la DSAEK en cualquiera de sus variantes (14). Por el contrario, requiere una mayor destreza quirúrgica y la curva de aprendizaje es más empinada, por la dificultad para desplegar el injerto que naturalmente tiene tendencia a enrollarse en forma de un rollo o dos rollos con el endotelio hacia fuera (fig. 4). La orientación de DMEK se puede evaluar con una lámpara de hendidura de mano o una tomografía de coherencia óptica intraoperatoria, sabiendo que el tejido se curva naturalmente con el endotelio hacia afuera. Muchos cirujanos prefieren realizar una marca de orientación en el tejido

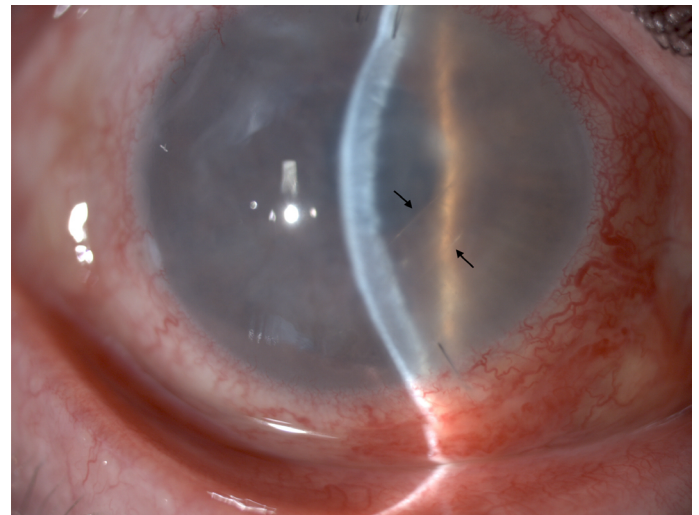


**Figura 3.** Imagen en OCT de DMEK, no es posible distinguir bordes ya que solo se ha trasplantado membrana de Descemet y endotelio, que es lo que se ha retirado durante la descematorrexis.

(15), y los bancos de ojos ahora proporcionan tejido que está prepelado, precortado, premarcado y precargado dentro de un dispositivo de inserción de tejido. Los estudios han demostrado que el tejido preparado/precargado en el banco de ojos coincide con los resultados clínicos obtenidos con el tejido preparado por el cirujano (16).

Se han descrito ciertos cambios en la técnica destinados a facilitar el procedimiento como es el caso del plegado con endotelio hacia adentro en configuración en tricornio (17), o la preparación del tejido en el banco de ojos con el tejido precargado (18); así como modificaciones con la finalidad de aprovechar la escasez de tejido como son la hemi-DMEK (19) o la quarter-DMEK (20) en el que el injerto se divide en dos o cuatro partes para alcanzar un mayor número de receptores a partir de un solo donante. También se ha descrito realizar la descematorrhesis con láser de femtosegundo para estandarizar este paso y con probable menor riesgo de despegamiento precoz del injerto tras la cirugía (21).

Debido a que la técnica produce unos resultados excelentes desde el punto de vista anatómico y de agudeza visual corregida, el siguiente paso es conseguir esa misma excelencia desde el punto de vista refractivo. Se conoce que existe un cambio hipermetrópico en pacientes operados de cataratas tras el trasplante que ronda las 0.5-1 D, por lo que durante el cálculo biométrico se debe tener en cuenta a la hora de seleccionar la lente. Este cambio, aunque es menor que en la DSAEK, sigue siendo una fuente de error refractivo y el rango de defecto puede oscilar entre los -2.5 y la +3.5 D tras una cirugía combinada de cataratas y DMEK (22). Por todo ello, y mientras se dilucida algún factor prequirúrgico puede predecir el error refractivo exacto, hay una corriente de opinión que está a favor de realizar primero la cirugía de DMEK para posteriormente realizar la cirugía de cataratas con finalidad de conseguir la emetropía. De esta forma el uso de lente tóricas o multifocales podría estar más justificado en pacientes con distrofia de Fuchs y edema corneal (23).



**Figura 4.** Imagen de paciente que tras DMEK muestra un fracaso primario, no habiendo alcanzado la transparencia puesto que el injerto está flotando en cámara anterior (flechas).

## Descemet Stripping Only (DSO)

A pesar del éxito de las queratoplastias endoteliales, se plantean varios problemas derivados del uso de un injerto corneal como son el fracaso primario tras una cirugía técnicamente complicada, el rechazo corneal inmune, la necesidad de inmunosupresión crónica tópica, así como la relativa escasez de córneas, más pronunciada en algunas zonas del mundo que en otras. Por ello, la posibilidad de tratar quirúrgicamente el edema corneal sin la necesidad de colocar un injerto sigue siendo muy atractiva.

Con este fin, y ya que conocemos que el endotelio puede ser capaz de dividirse y regenerar ex vivo (24), así como el potencial de las células periféricas para proliferar que se ha comprobado tras casos de extirpación de MD y resolución espontánea posterior (25,26), se ha descrito el procedimiento DSO consistente en una descematorrhesis sin implantar un injerto.

Borkar y colaboradores publicaron una serie de casos en los que se realizaba una pequeña descematorrhesis de 4-5 mm para eliminar el tejido enfermo sin poner posteriormente ningún injerto (27). Hasta



11 de los 13 casos presentados recuperaron la transparencia corneal. Estos hallazgos fueron corroborados otros autores (28-30).

A pesar de los resultados prometedores, el éxito de la técnica radica en una adecuada selección de los pacientes, no siendo buenos candidatos la Distrofia de Fuchs avanzadas, pacientes con paquimetría superior a 625  $\mu\text{m}$ , la presencia de guttae que se extiende a periferia, o aquellas enfermedades, como la queratopatía bullosa del pseudofáquico en el que la cornea periférica se encuentra también depleccionada de células endoteliales y con edema (27,31). Se ha demostrado que un recuento de células endoteliales periféricas inferior a 1800 células/ $\text{mm}^2$  se asocia con una falta de aclaramiento corneal después de la DSO (32). Dado que las células endoteliales periféricas necesitan repoblar la córnea desnuda central, es probable que exista un límite en el área que pueden cubrir, y descematorrexis en general por encima de 5 mm, no consiguen muchas veces un aclaramiento corneal suficiente.

La realización de la DSO tiene muchas ventajas como cirugía primaria en el tratamiento de la distrofia de Fuchs, que es la indicación principal ya que es una enfermedad de predominio central con endotelio periférico sano en algunos pacientes. La ausencia de tejido de un donante evita la necesidad de inmunosupresión indefinida con esteroides tópicos para prevenir el rechazo del injerto. También proporciona un posible procedimiento quirúrgico en regiones donde hay escasez de córneas de donantes. A diferencia de DMEK, la DSO es un procedimiento relativamente simple que utiliza técnicas bien conocidas por los cirujanos de córnea. Debido a que DSO no reemplaza el endotelio en el momento de la cirugía, hay una recuperación visual más prolongada. Se debe advertir a los pacientes que, si la córnea no se aclara después de la DSO, es posible que necesiten una queratoplastia endotelial. Una recuperación visual lenta era relativamente aceptable hace medio siglo, cuando la técnica de elección era una queratoplastia penetrante. Sin embargo, desde la aparición de las queratoplastias endoteliales, los pacientes y cirujanos ahora tienen expectativas de que una cirugía EK exitosa conduciría a un aclaramiento corneal y una visión casi perfecta en pocas semanas tras la cirugía. Además, desde un punto de vista técnico, el edema corneal crónico que tras un DSO o DMT subóptimo puede llevar a consideraciones adicionales de que pudiera haber un depósito de nuevo colágeno y una remodelación estromal que puede resultar en una visión deficiente incluso después de que el edema corneal finalmente desaparezca (33). Como la DSO es un procedimiento más nuevo, el seguimiento a largo plazo es limitado, y se necesitarán más estudios para determinar la viabilidad a largo plazo del procedimiento, específicamente el riesgo de pérdida tardía de células endoteliales y fallo tardío del injerto.

Recientemente, el uso de inhibidores tópicos de la quinasa asociada a Rho (ROCK), utilizados en el tratamiento del glaucoma, se ha mostrado prometedor para acelerar el aclaramiento corneal y rescatar a respondedores lentos (34,35).

## OTROS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS

1. Los estudios de cultivo de células endoteliales corneales (CEC) ex vivo han proporcionado pruebas sólidas de que las CEC migran mucho más eficazmente sobre una DM intacta, en lugar de estroma corneal desnudo. Estas consideraciones finalmente dieron lugar a la idea de que la DSO, para el tratamiento de la FECD, podría mejorarse potencialmente aumentando el tamaño de la descematorrexis para incorporar la mayor parte de las guttas grandes, pero proporcionando un injerto de membrana de Descemet sin células después de completar una descematorrexis para que actúe como sustento de dichas células y favorezca su proliferación migración centripeta. -también conocido como **DMT** (36). A diferencia de la queratoplastia endotelial, tiene la ventaja de utilizar un injerto



acelular que está ampliamente disponible y sin problemas relacionados con el rechazo posoperatorio del injerto debido a la ausencia de endotelio alogénico. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico para evaluar la eficacia de DMT para el tratamiento de la FECD en una cohorte más grande de pacientes y para el monitoreo a más largo plazo de su seguridad y eficacia (ClinicalTrials.gov; identificador: NCT03275896).

2. La **técnica SER** (o Selective endothelial removal) consistiría en la eliminación de las células endoteliales centrales enfermas, dejando intacta la membrana de Descemet del receptor, mediante un raspado suave puede ser suficiente para romper la inhibición por contacto y estimular la migración de las CEC centripetas en patologías con membrana de Descemet sana como pudiera ser algunos casos de anomalía de Peters (37), aunque no en la distrofia de Fuchs en las cuales la membrana de Descemet está enferma.
3. Las técnicas de cultivo celular permiten expandir las CEC ex vivo para posteriormente realizar una inyección de una solución celular a cámara anterior (38), o bien para fabricar constructos formados por estroma corneal acelular membrana de Descemet acelular o material fabricado mediante bioingeniería tisular (39), y colonizados por dichas CEC, que pudieran luego ser injertados en el receptor de igual forma que en las queratoplastias endoteliales anteriormente vistas. En ambos enfoques, una sola población de células endoteliales puede amplificarse muchas veces para distribuirla a un gran número de pacientes. En la actualidad, en el marco de un ensayo clínico, se constató que la inyección de células en suspensión es capaz de tratar eficazmente el edema corneal secundaria a diversas afecciones, incluida la Distrofia de Fuchs y la queratopatía bullosa del pseudofáquico, además de aquella secundaria a una iridotomía periférica con láser de argón (LPI) o al síndrome de pseudoexfoliación (38). El mismo estudio, sin embargo, también encontró un rango relativamente grande de recuento endotelial entre los participantes en el ensayo transcurridos 2 años desde el tratamiento. En cuanto a la eficacia de los constructos fabricados por bioingeniería tisular, no hay aun datos en humanos, aunque existe un ensayo clínico actualmente en curso (ClinicalTrials.gov; identificador: NCT04319848).

## BIBLIOGRAFÍA

1. He Z, Campolmi N, Gain P, et al. Revisited microanatomy of the corneal endothelial periphery: new evidence for continuous centripetal migration of endothelial cells in humans. *Stem Cells*. 2012;30(11):2523-2534. doi:10.1002/stem.1212
2. Kang PC, Klintworth GK, Kim T, et al. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980-2001. *Cornea*. 2005;24(7):801-803. doi:10.1097/01.icc.0000157407.43699.22
3. Bank E. 2019 EYE BANKING STATISTICAL REPORT 2019 Analysis of Surgical Use and Indications for Corneal Transplant. [www.restoresight.org](http://www.restoresight.org). Accessed November 28, 2021.
4. Melles GRJ, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. 2004;23(3). doi:10.1097/00003226-200404000-00011
5. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006;25(8):886-889. doi:10.1097/01.icc.0000214224.90743.01
6. Price FW, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg*. 2005;21(4):339-345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128330>. Accessed November 23, 2021.
7. van Rooij J, Lucas EH, Geerards AJ, Remeijer L, Wubbels R. Corneal transplantation for Fuchs' endothelial dystrophy: A comparison of three surgical techniques concerning 10 year graft survival and visual function. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203993. doi:10.1371/journal.pone.0203993
8. Dickman MM, Kruit PJ, Remeijer L, et al. A Randomized Multicenter Clinical Trial of Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) versus DSAEK. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2276-2284. doi:10.1016/j.optha.2016.07.036



9. Kurji KH, Cheung AY, Eslani M, et al. Comparison of Visual Acuity Outcomes Between Nanothin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2018;37(10):1226-1231. doi:10.1097/ICO.0000000000001697
10. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006;25(8):987-990. doi:10.1097/01.ico.0000248385.16896.34
11. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):222-227. doi:10.1016/j.ajo.2007.09.021
12. Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1182-1189. doi:10.1016/j.jcrs.2014.09.042
13. Peraza-Nieves J, Baydoun L, Dapena I, et al. Two-Year Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(6):655-660. doi:10.1097/ICO.0000000000001176
14. Goldich Y, Showail M, Avni-Zauberman N, et al. Contralateral eye comparison of descemet membrane endothelial keratoplasty and descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):155-159.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.10.009
15. Arnalich-Montiel F, Pérez-Sarriegui A, Casado A. Impact of introducing 2 simple technique modifications on the descemet membrane endothelial keratoplasty learning curve. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(1). doi:10.5301/ejo.5000808
16. Tran KD, Dye PK, Odell K, et al. Evaluation and Quality Assessment of Prestripped, Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts. *Cornea*. 2017;36(4):484-490. doi:10.1097/ICO.0000000000001150
17. Busin M, Leon P, Scordia V, Ponzin D. Contact Lens-Assisted Pull-Through Technique for Delivery of Tri-Folded (Endothelium in) DMEK Grafts Minimizes Surgical Time and Cell Loss. *Ophthalmology*. 2016;123(3):476-483. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.050
18. Böhm MS, Wylegala A, Leon P, Ong Tone S, Ciolino JB, Jurkunas U V. One-Year Clinical Outcomes of Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Non-Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2021;40(3):311-319. doi:10.1097/ICO.0000000000002430
19. Lam FC, Baydoun L, Dirisamer M, Lie J, Dapena I, Melles GRJ. Hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: a potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1469-1473. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3328
20. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Baydoun L, et al. Quarter-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: One- to Two-Year Clinical Outcomes. *Cornea*. 2020;39(3):277-282. doi:10.1097/ICO.0000000000002127
21. Einan-Lifshitz A, Sorkin N, Boutin T, et al. Comparison of Femtosecond Laser-Enabled Descemetorhexis and Manual Descemetorhexis in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(7):767-770. doi:10.1097/ICO.0000000000001217
22. Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1182-1189. doi:10.1016/j.jcrs.2014.09.042
23. Price MO, Pinkus D, Price FW. Implantation of Presbyopia-Correcting Intraocular Lenses Staged After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Patients With Fuchs Dystrophy. *Cornea*. 2020;39(6):732-735. doi:10.1097/ICO.0000000000002227
24. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):359-389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852491>. Accessed January 29, 2018.
25. Agarwal A, Jacob S, Agarwal A, Agarwal S, Kumar M. Iatrogenic descemetorhexis as a complication of phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5). doi:10.1016/J.JCRS.2006.01.070
26. Balachandran C, Ham L, Verschoor C, Ong T, van der Wees J, Melles G. Spontaneous corneal clearance despite graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):227-234. doi:10.1016/J.AJO.2009.02.033
27. Borkar D, Veldman P, Colby K. Treatment of Fuchs Endothelial Dystrophy by Descemet Stripping Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(10). doi:10.1097/ICO.0000000000000915
28. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis Without Grafting for Fuchs Endothelial Dystrophy-Supplementation With Topical Ripasudil. *Cornea*. 2017;36(6). doi:10.1097/ICO.0000000000001209
29. Koenig S. Planned Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. *Cornea*. 2015;34(9). doi:10.1097/ICO.0000000000000531
30. Huang M, Kane S, Dhaliwal D. Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty Versus DMEK for Treatment of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2018;37(12). doi:10.1097/ICO.0000000000001742
31. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis Without Grafting for Fuchs Endothelial Dystrophy-Supplementation With Topical Ripasudil. *Cornea*. 2017;36(6):642-648. doi:10.1097/ICO.0000000000001209
32. E D, U J, R P. Predictive Factors for Corneal Clearance After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2018;37(2). doi:10.1097/ICO.0000000000001427



33. Arnalich-Montiel F, Hernández-Verdejo JL, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, De Miguel MP. Comparison of corneal haze and visual outcome in primary DSAEK versus DSAEK following failed DMEK. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2575-2584. doi:10.1007/s00417-013-2460-y
34. Moloney G, Garcerant Congote D, Hirnschall N, et al. Descemet Stripping Only Supplemented With Topical Ripasudil for Fuchs Endothelial Dystrophy 12-Month Outcomes of the Sydney Eye Hospital Study. *Cornea*. 2021;40(3):320-326. doi:10.1097/ICO.0000000000002437
35. Macsai M, Shiloach M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy After Descemet Stripping Only. *Cornea*. 2019;38(5):529-534. doi:10.1097/ICO.0000000000001883
36. Soh YQ, Mehta JS. Regenerative Therapy for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2018;37(4):523-527. doi:10.1097/ICO.0000000000001518
37. Soh YQ, Mehta JS. Selective Endothelial Removal for Peters Anomaly. *Cornea*. 2018;37(3):382-385. doi:10.1097/ICO.0000000000001472
38. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med*. 2018;378(11):995-1003. doi:10.1056/NEJMoa1712770
39. Arnalich-Montiel F, Moratilla A, Fuentes-Julián S, et al. Treatment of corneal endothelial damage in a rabbit model with a bioengineered graft using human decellularized corneal lamina and cultured human corneal endothelium. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225480. doi:10.1371/journal.pone.0225480