

CIRUGÍA REFRACTIVA

2. Queratoplastia

2.5

Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho¹, José L. Güell Villanueva²

¹ IMO-Miranza. Barcelona.

² Director of Cornea and Refractive Surgery Department. IMO-Miranza. Barcelona.



QUERATOPLASTIA LAMINAR ENDOTELIAL

La queratoplastia laminar endotelial (EK, del inglés *Endothelial Keratoplasty*) consiste en la remoción del complejo endotelio corneal y membrana de Descemet (EDM, del inglés *Endothelium-Descemet Membrane*) del receptor, con inserción de un injerto laminar posterior de un donante, el cual es aplicado contra el estroma de la córnea receptora con una burbuja de gas (1). Descrita por primera vez en 1956 (Tillett), fue a partir de 1998 que la EK tuvo un desarrollo importante, cuando Melles describió la técnica de queratoplastia laminar endotelial profunda (DLEK, del inglés *Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty*). Sin embargo, esta técnica era técnicamente compleja porque requería la disección manual del receptor y del donante y, en 2004, Melles modificó su técnica al incluir la remoción del complejo EDM del estroma posterior del receptor (descemetorhexis) con trasplante de endotelio, Descemet y estroma posterior del donante, designada DSEK por Price (del inglés *Descemet Stripping Automated Keratoplasty*); posteriormente, Gorovoy introdujo la disección laminar con microquerátotomo, designada DSAEK (del inglés *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*). En 2006, Melles desarrolló la técnica de DMEK (del inglés *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*), en la cual solo se trasplanta el complejo EDM del donante, con un grosor de aproximadamente 15 μm . En 2009, Busin introdujo la técnica de DSAEK ultra-fino (UT-DSAEK), en la cual el injerto donante es preparado con microquerátotomo lineal o con *double-pass* para obtener un grosor de injerto <130 μm , y verificó resultados superiores a los de la DSAEK «convencional» en agudeza visual, complicaciones y supervivencia de injerto (2). En 2018, Cheung desarrolló una técnica para obtener injertos con grosor <50 μm designada DSAEK nano-fino (NT-DSAEK) (3), cuyos resultados son comparables con los de DMEK (4).

Indicaciones por queratoplastia laminar endotelial

Desde su introducción, la EK se ha convertido en la técnica *gold standard* en el tratamiento de enfermedades del endotelio corneal, siendo la técnica de trasplante corneal más practicada en un gran número de centros especializados. La EK está indicada en pacientes con patología o disfunción primaria o secundaria del endotelio corneal, incluyendo distrofias endoteliales (pe, distrofia de Fuchs, distrofia polimorfa posterior), queratopatía bullosa post-quirúrgica (pe, pseudofaquica, afáquica, tras cirugía de glaucoma o tras vitrectomía), síndrome iridocorneoendotelial, insuficiencia endotelial post-traumática, enditeliitis vírica (pe, virus de la familia *herpesvirus*) o fallo endotelial tardío tras queratoplastia (1,5-7). Nuestro grupo ha demostrado que la DMEK es segura y efectiva en pacientes con fallo tardío de queratoplastia penetrante (PK, del inglés *penetrating keratoplasty*) (8) y en pacientes con DMEK previas (9), y Arnalich-Montiel *et al.* han demostrado que la DSAEK es segura y efectiva en pacientes tras DMEK (10). La EK estará contra-indicada en casos de patología endotelial con fibrosis estromal y subepitelial, en donde el paciente podrá obtener más beneficio visual con una PK (5,6).

2.5. Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho, José L. Güell Villanueva

Las principales ventajas de la EK en comparación con la PK son las siguientes (1,5-7):

- Cirugía en ojo «cerrado» (incisión corneal o escleral pequeña), en lugar de una cirugía «a cielo abierto»;
- Rehabilitación visual más rápida;
- Menor alteración refractiva, ausencia de astigmatismo irregular y mayor previsibilidad de la toricidad corneal;
- Menor riesgo de rechazo endotelial de injerto (y sin riesgo de rechazo epitelial o estromal);
- Mejor calidad de vida relacionada con la visión.

En ojos faquicos, se puede hacer EK, pero la progresión de la catarata puede acelerarse tras la misma. En un candidato a EK con catarata, generalmente preferimos hacer la cirugía de catarata antes del trasplante (*staged surgery*) pero es posible hacer una cirugía combinada de cirugía de catarata e implante de lente intraocular (LIO) con EK («cirugía triple»), con buen perfil de eficacia y seguridad. Respecto a la LIO, los principales aspectos a considerar son: 1) preferir lente intraocular monofocal asférica, porque la EK crea asfericidad negativa; 2) la DSAEK produce un cambio hipermetrópico, por lo que la selección de la LIO deberá tener como objetivo refractivo entre $-0,75$ y $-1,50$ D; 3) preferir una LIO hidrofóbica, porque las LIO hidrofílicas tienen mayor riesgo de opacificación por deposición de hidroxapatita (5).

En ojos con polo anterior patológico (pe, afaquia, aniridia, ojos con LIO de cámara anterior, ojos con sinéquias anteriores, ojos con dispositivos de drenaje de glaucoma) y en ojos vitrectomizados, la EK es técnicamente más compleja y los riesgos de pérdida posterior del injerto, de pérdida endotelial precoz y de fallo tardío son mayores, y la decisión entre DSAEK o DMEK no es consensual. Pese a que la DSAEK tenga menor complejidad técnica y mayor experiencia que la DMEK en la mayor parte de los centros, hay evidencia creciente de que la DMEK en estos casos produce resultados favorables (5).

Técnica quirúrgica y protocolo de profilaxis de rechazo inmunológico de injerto

El tejido donante de EK puede ser preparado en el quirófano, pero la tendencia es la preparación de tejidos en banco de ojos por técnicos especializados. Los botones donantes de EK habitualmente son más grandes que los de PK, con 8,5-9,0 mm de diámetro; lentículos demasiado grandes pueden causar sinéquias periféricas y pérdida endotelial por contacto irido-corneal, así como una mayor incidencia de rechazo (5).

La mayoría de los pacientes puede ser operados de DSAEK o DMEK con anestesia local, pero el tipo de anestesia depende de la experiencia del cirujano y de las comorbilidades del paciente. Los pasos comunes en las cirugías DSAEK y DMEK son los siguientes (5):

- 1) Marcaje epitelial de la córnea receptora de la dimensión pretendida por el trépano, con violeta de genciana;

2.5. Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho, José L. Güell Villanueva

- 2) De una a tres paracentesis y formación de cámara anterior (CA) con mantenedor de CA o con viscoelastico;
- 3) Creación de la incisión principal limbar o corneal (3-5 mm para DSAEK y 2,4-3,5 mm para DMEK);
- 4) Descemetorhexis bajo aire (o viscoelastico), con gancho Sinsky inverso y pinza de *stripping*; en casos de edema corneal severo, el azul tripan puede facilitar la identificación de remanentes de Descemet del receptor, los cuales pueden dificultar la adherencia del injerto donante al estroma del receptor;
- 5) Inserción del injerto donante con inyector de lentículo DSAEK o DMEK;
- 6) Sutura corneal de la incisión principal, para reducir pérdidas del injerto o gas durante las maniobras de desdoblamiento y posicionamiento del injerto;
- 7) Desdoblamiento y centramiento del injerto con técnicas «no-touch»;
- 8) Aposición del injerto donante al estroma del receptor, con burbuja de aire o con gas SF6 en concentración de 20% no expansiva (11); el SF6 20% es superior al aire con respecto a la tasa de desprendimiento del injerto DMEK y sin aumento de la toxicidad endotelial (12);
- 9) Iridectomía periférica inferior, que puede ser realizada preoperatoriamente con LASER Nd: YAG.

Típicamente, al final del procedimiento la burbuja de aire llena 40-60% de la CA y la de SF6 unos 80%. El paciente es posicionado «*face-up*» y observado a la primera hora postoperatoria para garantizar que no ocurre bloqueo pupilar; si la presión intraocular está elevada, se hace un cambio de aire-fluido. En la primera semana, el paciente es posicionado «*face-up*», pero se puede posicionar la cabeza del paciente para direccionar la burbuja para áreas con riesgo de desprendimiento (5). El protocolo postoperatorio habitual incluye antibioterapia tópica, un hipotensor ocular tópico durante 3 meses, y corticoterapia tópica durante 6-12 meses, con o sin corticoterapia sistémica; estudios recientes sugieren que existe beneficio en mantener la corticoterapia tópica prolongada después del primer año postoperatorio (13) (vídeo 1).

Resultados de queratoplastia laminar endotelial

La EK produce resultados visuales clínicamente significativos, con una rehabilitación visual rápida y continua con el tiempo, la cual resulta del *remodeling* del estroma corneal (9). Los resultados visuales están influenciados por la severidad y duración de la descompensación corneal (edema corneal) y por la presencia de comorbilidades. La agudeza visual (AV) media tras DSAEK es entre 20/34 y 20/66, y 38-90% de los pacientes tienen AV > 20/40 al primer año tras DSAEK. Tras DMEK, 97% de los pacientes obtiene AV > 20/40, y 39-47% tiene AV ≥ 20/20 (1,14). No está establecido si la indicación primaria para EK se asocia a los resultados y supervivencia del injerto, pese a que bastantes autores hayan observado que los pacientes con distrofia de Fuchs tienen mejores resultados comparando con pacientes con queratopatía bullosa post-quirúrgica.

Complicaciones de queratoplastía laminar endotelial

Las complicaciones de la EK pueden ser (1,5,6,14):

- 1) En la preparación del tejido donante: perforación corneal; creación de un lenticulo de grosor no uniforme o con superficie estromal irregular; manipulación excesiva del tejido con pérdida de células endoteliales;
- 2) Complicaciones intraoperatorias:
 - a) Problemas con la manipulación del injerto: injerto inverso; manipulación excesiva del injerto donante con pérdida aumentada de células endoteliales y riesgo aumentado de fallo de injerto; expulsión del injerto o migración posterior del injerto;
 - b) Dificultad en mantener gas o aire en la CA, particularmente en ojos con lente de cámara anterior, ojos con defectos del diafragma iris-cristalino, ojos operados de glaucoma y ojos vitrectomizados;
 - c) Catarata iatrogénica o luxación de la LIO;
 - d) Hemorragia; la sangre o humor vítreo en CA dificultan el desdoblamiento del injerto y pueden acumularse en la interface receptor-donante;
 - e) Raramente, hemorragia supracoroidea y hemorragia expulsiva.
- 3) Complicaciones postoperatorias:
 - a) Bloqueo pupilar por la burbuja de gas o aire;
 - b) Complicaciones relacionadas con el injerto:
 - fallo primario de injerto (desde 0-12,5% tras DMEK y 0-29% tras DSAEK) (5,16);
 - descentramiento o desprendimiento de injerto, que puede necesitar de reinyección de aire (*re-bubbling*) en casos de desprendimiento total de injerto DSAEK y de desprendimientos > 33% de injerto DMEK;
 - rechazo inmunológico;
 - fallo tardío secundario de injerto, el cual puede resultar de la pérdida de células endoteliales y descompensación corneal, o ser secundario a episodios de rechazo inmunológico, glaucoma, infección y a traumatismo o cirugía ocular;
 - c) Otras complicaciones: Glaucoma o progresión de glaucoma previo a la EK; cataractogenesis acelerada u opacificación de la LIO; queratitis, infección de la interfase receptor-donante, y endoftalmitis; *ingrowth* epitelial; cambio hipermetrópico; edema macular quístico.

Los meta-análisis y revisiones sistemáticas de DMEK y DSAEK han demostrado que:

- La DMEK produce una rehabilitación visual más rápida y mayor satisfacción visual que la DSAEK, con mejor AV a los 6 y 12 meses y con mayor número de pacientes con AV \geq 20/25;
- La DMEK induce menos cambio hipermetrópico (0,75-1,50D tras DSAEK *versus* 0,03-1,20D tras DMEK) y astigmático que la DSAEK, así como menor grado de aberraciones de alto orden;

2.5. Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho, José L. Güell Villanueva

- El mayor grosor del injerto DSAEK influencia negativamente la AV tras DSAEK, y las UT-DSAEK y NT-DSAEK producen mejores resultados visuales y menos aberraciones de alto orden que la DSAEK convencional (2,4); sin embargo, en el *DETECT Trial* (un estudio randomizado comparativo) la DMEK demostró resultados visuales superiores a la UT-DSAEK al primer año de seguimiento (15).
- La DMEK tiene una menor tasa media de rechazo inmunológico que la DSAEK (1.9% vs 10%) (14);
- La tasa de *re-bubbling* por desprendimiento del injerto donante es menor tras DSAEK que tras DMEK (3-15% tras DMEK vs < 3% tras DSAEK);
- La pérdida de células endoteliales tras DMEK es comparable con la pérdida tras DSAEK (aproximadamente 32-39% en los primeros 6 meses tras EK, y después tiene un perfil lineal con el tiempo con 48-59% de pérdida a los 5 años y 68-71% a los 10 años), y la pérdida endotelial a largo plazo tras EK es mejor que la pérdida endotelial tras PK observada en el *Cornea Donor Study* (1);
- La probabilidad de fallo tardío del injerto a largo plazo es comparable entre DMEK y DSAEK (80-96% de probabilidad de supervivencia del injerto a 5 años y de 79% a los 10 años tras DMEK) (1,14,17). La supervivencia de injerto es menor en la presencia de (14).

Perspectivas futuras

Actualmente, los principales desafíos en queratoplastia son la disponibilidad de tejido ocular donante y la pérdida de células endoteliales con fallo tardío de injerto. Existen múltiples estrategias actualmente en estudio para solucionar este problema:

- La utilización de un donante para múltiples receptores. En 2016, el grupo de Melles reportó la técnica de hemi-DMEK y en 2018 los resultados a un año (18), y en 2018 demostró resultados favorables a los 6 meses de seguimiento con un solo cuadrante de DMEK (quarter-DMEK) (19).
- La ausencia de injerto donante. Shah describió por primera vez un caso de *stripping* de la Descemet sin inserción de injerto corneal (2012) y en 2016 Moloney demostró la eficacia y seguridad de esta técnica en pacientes con distrofia endotelial de Fuchs central, designada DWEK (del inglés *Descemet Stripping Without Endothelial Keratoplasty*) o DSO (del inglés *Descemet Stripping Only*) (20).
- La ingeniería de tejidos biológicos es posiblemente una alternativa más atractiva, con la síntesis de injerto endotelial o con la inyección de células de endotelio corneal humanas cultivadas en la cámara anterior (5). Kinoshita *et al.* han demostrado que la inyección de células endoteliales cultivadas suplementadas con un inhibidor de la Rho kinasa produjo ganancia visual y transparencia corneal significativos a los 2 años de seguimiento en pacientes con queratopatía bullosa (21).
- El tratamiento farmacológico de las enfermedades del endotelio corneal es prometedor. Los inhibidores de Rho kinasa promueven la migración celular, prolifera-

2.5. Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho, José L. Güell Villanueva

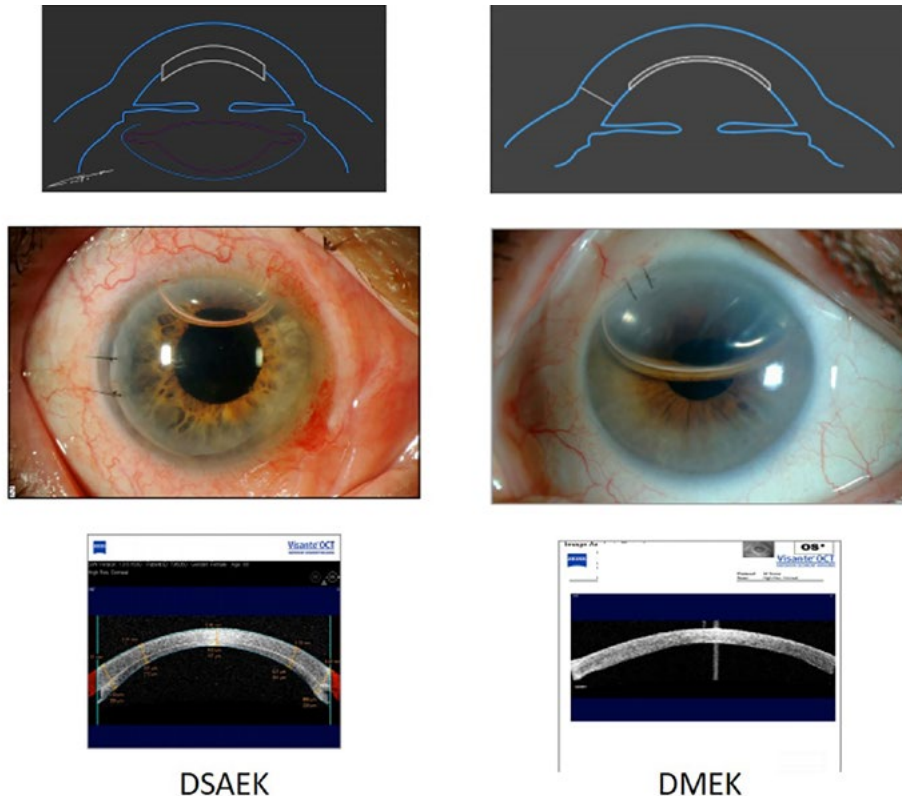


Figura 1: Técnicas de queratoplastia laminar endotelial: DSAEK (*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) y DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*). Representaciones esquemáticas de DSAEK y DMEK (tope); fotografía de polo anterior de ojo tras DSAEK (medio, izquierda) y tras DMEK (medio, derecha); e imágenes de tomografía de coherencia óptica de polo anterior tras DSAEK (bajo, izquierda) y DMEK (bajo, derecha). Notad que el injerto DSAEK tiene mayor grosor que el injerto DMEK.

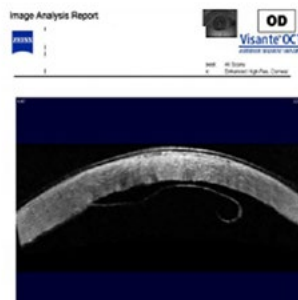
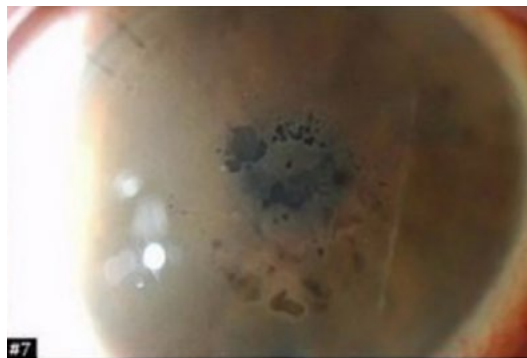


Figura 2: Caso de fracaso primario de DMEK por injerto inverso, con edema corneal; desprendimiento del injerto DMEK en la OCT de polo anterior.

ción y supervivencia de las células endoteliales en individuos humanos, y podrán mejorar los resultados de la EK, de la DWEK/DSO y de las técnicas de ingeniería de tejidos (5,22).

RESUMEN

- La queratoplastia laminar endotelial (EK) es la técnica *gold standard* por el tratamiento de enfermedades primarias y secundarias del endotelio corneal, resultando en rehabilitación visual más rápida y menor riesgo de complicaciones que la queratoplastia penetrante (PK);
- La DSEK/DSAEK es técnicamente más simple que la DMEK y podrá estar más indicado en ojos con polo anterior complejo y en ojos vitrectomizados, asociándose a menor riesgo de desprendimiento de injerto;
- La DMEK produce resultados visuales superiores a la DSEK/DSAEK y tiene un menor riesgo de rechazo inmunológico;
- Las principales complicaciones de los injertos EK son el fallo primario, el desprendimiento de injerto con necesidad de *re-bubbling*, el rechazo inmunológico, el glaucoma, la progresión de catarata y el fallo endotelial tardío;
- La EK tiene un número creciente de indicaciones, incluyendo el fallo endotelial tardío tras PK o EK;
- Nuevas posibilidades en el tratamiento de las enfermedades del endotelio corneal incluyen la descemetorhexis sin injerto donante (DWEK/DSO), las técnicas con cuadrantes de injerto DMEK (hemi- y quarter-DMEK), las técnicas de bioingeniería de tejidos, y los tratamientos farmacológicos (inibidores de la Rho kinasas).

BIBLIOGRAFÍA

1. AAO 2018-2019 Basic and Clinical Science Course, Section 8: External Disease and Cornea.
5. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea – Fundamentals, Diagnosis and Management, Fourth Edition; Section 6: Endothelial Keratoplasty (chapters 125-135). © 2017, Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-35757-9.
6. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Fifth edition; Chapter 4.29: Endothelial Keratoplasty: Targeted Treatment for Corneal Endothelial Dysfunction. © 2019, Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-52819-1.
7. Salmon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology – A Systematic Approach, Ninth Edition; Chapter 8 – Corneal and Refractive Surgery. © 2020, Elsevier Limited. ISBN: 978-0-7020-7711-1.

Lecturas complementarias

2. Busin M, Madi S, Santorum P, et al. Ultrathin Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes. *Ophthalmology* 2013; 120(6): 1186-94.
3. Cheung AY, Hou JH, Bedard P, et al. Technique for Preparing Ultrathin and Nanothin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Tissue. *Cornea*. 2018; 37(5): 661-666.

2.5. Queratoplastia laminar endotelial

Nuno Moura-Coelho, José L. Güell Villanueva

4. 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.
8. Güell JL, Morral M, Barbany M, Gris O, Elies D, Manero F. Descemet membrane endothelial keratoplasty after penetrating keratoplasty. *Journal of EuCornea*. 2019; Vol: 2, Page: 10-13.
9. Moura-Coelho N, Manero F, Elies D, Amich N, Morral M, Gris O, Güell JL. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty for failed primary DMEK at a referral center for keratoplasty in Spain: DIMOEK study. *Am J Ophthalmol*. 2020 Mar 21. pii: S0002-9394(20)30115-X.
10. Arnalich-Montiel F, Hernandez-Verdejo JL, Oblanca N, et al. Comparison of corneal haze and visual outcome in primary DSAEK versus DSAEK following failed DMEK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2575-84.
11. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Bimanual Technique for Insertion and Positioning of Endothelium-Descemet Membrane Graft in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2013; 32(12): 1521-1526.
12. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 2015 Sep; 122(9): 1757-64.
13. Price MO, Scanameo A, Feng MT, Price FW Jr Descemet's membrane endothelial keratoplasty: risk of immunologic rejection episodes after discontinuing topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1232-1236.
14. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018; 125: 295-310.
15. Chamberlain W, Lin CC, Austin A, et al. Descemet Endothelial Thickness Comparison Trial: A Randomized Trial Comparing Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2019; 126(1): 19-26.
16. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1818-30.
17. Vasiliauskaitė I, Oellerich S, Ham L, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Am J Ophthalmol*. 2020; S0002-9394(20)30172-0.
18. Birbal RS, Hsien S, Zygoura V, et al. Outcomes of Hemi-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2018; 37(7): 854-858.
19. Zygoura V, Baydoun L, Ham L, et al. Quarter-Descemet membrane endothelial keratoplasty (Quarter-DMEK) for Fuchs endothelial corneal dystrophy: 6 months' clinical outcome. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(10): 1425-1430.
20. 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.
21. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15; 378(11): 995-1003.
22. Moura-Coelho N, Tavares Ferreira J, Bruxelas CP, Dutra-Medeiros M, Cunha JP, Pinto Proença R. Rho kinase inhibitors – a review on the physiology and clinical use in Ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jun; 257(6): 1101-1117.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Respecto a la queratoplastía laminar endotelial (EK), indica las afirmaciones verdaderas y falsas:

- a) El síndrome iridocorneoendotelial es una contraindicación para EK.
- b) La presencia de fibrosis estromal o subepitelial limita el potencial visual tras EK, y en estos casos podrá estar más indicada la realización de una queratoplastía penetrante.
- c) La mejoría de la función visual es un proceso contínuo tras DSAEK.
- d) La pérdida de células endoteliales tras DSAEK es superior a de la pérdida endotelial tras DMEK.
- e) Actualmente, solo son conocidos los resultados clínicos de técnicas de bioingeniería con células endoteliales corneales humanas cultivadas suplementadas con inhibidores de Rho kinasa con un año de seguimiento.