



Factores de riesgo y frecuencia de rechazo en pacientes con queratoplastia penetrante

Luis Othón Gittins-Nuñez,^a Ernesto Díaz del Castillo-Martín,^a
Irma Huerta-Albañil,^a Rita Ríos-Prado,^a Marco Antonio Soto-Dávila^a

Risk factors and rejection frequency in patients undergoing penetrating keratoplasty

Background: Corneal transplantation is one of the surgical procedures most frequently performed worldwide and with better prognosis. Among its main indications include: keratoconus, bullous keratopathy, previous graft rejection, corneal dystrophy, and infection. The known risk factors for graft rejection are: recipient's age, presence of vessels in the recipient cornea, intraocular pressure, and retransplantation. The objective of this article is to determine the risk factors and frequency of corneal rejection in patients undergoing penetrant keratoplasty.

Methods: The study's design was descriptive, observational, transversal, analytical and retrospective. Patients operated of penetrating keratoplasty in cornea clinic with follow up during at least 6 months were studied. A review of the medical records of patients undergoing penetrating keratoplasty at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI was performed.

Results: The 35.3 % of the transplanted patients had corneal transplant rejection. Corneal neovascularization of the recipient cornea previous to transplant was present in 21.3 %.

Conclusions: In our study we found similar results to the reported in the literature, the most important risk factors for rejection was the use of threphine 7.50 mm, older patient with a history with previous corneal neovascularization, keratopathy and herpetic keratitis.

Keywords Palabras clave

Corneal transplantation Trasplante de córnea

Risk factors Factores de riesgo

Refractive surgical procedures Procedimientos quirúrgicos refractivos

El trasplante de córnea o queratoplastia es una intervención quirúrgica en la cual se sustituye el tejido corneal dañado o enfermo por tejido corneal sano.¹

Representa uno de los procedimientos quirúrgicos que se realizan con mayor frecuencia en todo el mundo y de mejor pronóstico. Dentro de las principales indicaciones se encuentran: el queratocono, la queratopatía bullosa, el rechazo corneal previo, la distrofia corneal e infección.¹

El éxito del trasplante corneal se debe al privilegio inmunológico de la cámara anterior y la córnea. El rechazo corneal fue descrito por primera vez por Louis Paufigue en 1948, actualmente se considera como un proceso específico en el que un injerto que ha permanecido transparente por lo menos 2 semanas, presenta súbitamente edema acompañado de inflamación del segmento anterior. Este proceso es medido inmunológicamente.²⁻³

El rechazo corneal es un proceso inmune iniciado por el reconocimiento y la respuesta primaria a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del trasplante. Los antígenos del CMH, por sí solos, no suponen una barrera para el rechazo, ya que las células presentadoras de antígeno pueden iniciar una respuesta inmune.⁴⁻⁵

Las células presentadoras de antígenos pueden inducir fallo del injerto mediante dos mecanismos:^{6,7}

- Directo: la presentación de antígenos proporcionada por las células dendríticas del injerto serían las encargadas de activar directamente a los linfocitos T-Helper (LTH) del receptor y provocar un rechazo agudo.⁸⁻¹⁰
- Indirecto: los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad del injerto son procesados y presentados por las células dendríticas del receptor, pudiendo provocar un rechazo crónico.⁸⁻¹⁰

En general, el rechazo corneal es considerado como resultado de la respuesta inmune de tipo TH1-CD4, la cual se caracteriza por la producción de citocinas proinflamatorias, interferón gamma (IFN- γ) y de interleucina 2 (IL2).¹⁰⁻¹²

^aDivisión de Oftalmología, Hospital de Especialidades

^aServicio de Oftalmología, Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Luis Othón Gittins-Nuñez

Teléfono: (55) 5456 7124

Correo electrónico: gittinson@hotmail.com

Recibido: 16/10/2014

Aceptado: 01/09/2015

Resumen

Introducción: el trasplante de córnea representa uno de los procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia se realizan en todo el mundo y de los que tienen un mejor pronóstico. Dentro de sus principales indicaciones se encuentran: el queratocono, la queratopatía bullosa, el rechazo corneal previo, la distrofia corneal y la infección. Los factores de riesgo conocidos para rechazo del trasplante son: edad del receptor, presencia de vasos en la córnea receptora, presión intraocular y retrasplante. El objetivo de este artículo es determinar los factores de riesgo y la frecuencia de rechazo corneal en pacientes sometidos a queratoplastia penetrante.

Métodos: el diseño del estudio fue descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y analítico. Se estudiaron los pacientes operados de queratoplastia

penetrante en la consulta externa de córnea, con seguimiento mínimo de 6 meses. Se llevó a cabo una revisión de expedientes clínicos de pacientes operados de queratoplastia penetrante en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Resultados: del total de los pacientes trasplantados 35.3 % presentaron rechazo del trasplante corneal. La neovascularización corneal previa al trasplante de la cornea receptora estuvo presente en 21.3 %.

Conclusiones: en nuestro estudio encontramos resultados similares a los reportados en la literatura, siendo los factores de riesgo más importantes para presentar rechazo: el uso de trépanos mayores a 7.50 mm, paciente con antecedentes de neovascularización corneal previa, queratopatía y queratitis herpética.

El rechazo corneal puede ser focal crónico o endotelial, estromal crónico, estromal hiperagudo y epitelial, ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses tras llevada a cabo la cirugía; en muchas ocasiones se presentan en forma aislada o combinada, por lo que no es fácil identificar qué capa se encuentra involucrada en un evento de rechazo corneal.^{10,11}

Asimismo, el rechazo corneal puede ser de dos tipos:

- **Reversible:** es la condición en la que el injerto corneal bajo rechazo ha respondido a la terapia con corticoesteroides con disminución del edema, recuperación de transparencia y ausencia de signos inflamatorios.¹²⁻¹⁴
- **Irreversible:** cuando la descompensación endotelial, a pesar del manejo, no logra mantener el injerto claro.¹²⁻¹⁴

Se define cuando un ojo con injerto previamente claro y delgado presenta inflamación con células y flare en cámara anterior, precipitados retroqueráticos y edema del injerto, en forma de una línea de rechazo.

Es probable cuando un ojo presenta todos los signos anteriores, pero no presenta línea de rechazo, y se dice que es posible cuando un ojo presenta edema del injerto sin ningún otro signo inflamatorio.

Factores de riesgo para rechazo

Factores del donador:

- **Edad:** se ha sugerido que las córneas de donantes jóvenes pudieran disponer de mayor carga inmunológica y, por lo tanto, mayor riesgo teórico de rechazo.¹⁴⁻¹⁶
- **Conservación:** las células de Langerhans (CL)

juegan un papel muy importante en el rechazo del trasplante corneal. La manipulación de los medios de conservación demuestra una disminución en la viabilidad de estas células.¹⁷

- **Histocompatibilidad:** es difícil obtener conclusiones de las diversas publicaciones realizadas acerca del tipaje HLA. Hay un gran número de estudios prospectivos y retrospectivos que confieren un aumento en la supervivencia del injerto en pacientes de alto riesgo (presencia de dos o más cuadrantes de vascularización corneal, rechazos previos en el ojo) cuando existe compatibilidad HLA I.¹⁶⁻²¹

Factores del huésped:

- **Edad:** la edad del receptor así como la edad del donante son motivos de controversia.²²⁻²⁷
- **Vascularización:** la presencia de vasos en la córnea receptora es un factor de mal pronóstico.^{2,14,15,28-32}
- **Anexos oculares:** una inflamación crónica provocada por la disfunción de estos elementos creará un clima propicio para que se inicie un rechazo.^{24,26}
- **Epitelio corneal:** la regeneración del epitelio corneal deriva de células pluripotenciales (stem cells) localizadas en la capa basal epitelial limbar. Un daño a este nivel provocaría defectos epiteliales recurrentes en el injerto.^{27,28}
- **Presión intraocular:** las modificaciones en la presión intraocular ocasionan daños repetidos a nivel endotelial.^{15,30,31}
- **Actividad:** la actividad de la enfermedad (uveítis, queratitis) empeora el pronóstico del trasplante.^{15,32-34}
- **Retrasplante:** la presencia de un injerto corneal previamente rechazado ha sido incluido como un factor de alto riesgo.^{14,32}
- **Etiología:** la etiología que conduce al trasplante corneal es un factor importante en la supervivencia

Cuadro I Factores de Riesgo

	P1	P2	Tamaño
Neovascularización	0.35	0.35	150 pacientes
Cirugía intraocular previa	0.35	0.55	150 pacientes
Antecedente de glaucoma	0.35	0.55	150 pacientes
Donador > 55 años	0.35	0.55	150 pacientes

del injerto ya que existen estímulos que inducen a la migración de CL desde la periferia hacia la zona central, como: quemaduras, infecciones virales, bacterianas.^{4,5,24}

Factores intraoperatorios:

- Tamaño del injerto: los injertos con mayor éxito quirúrgico son los de un diámetro menor de 8.5 mm y mayor de 6.5 mm.³⁵⁻³⁷
- Localización: la localización del injerto debe ser central, tanto en lo que respecta al donante como en el receptor.⁹
- Cirugía asociada: la realización de cirugía de catarata, iris, vítreo o retina en el mismo acto quirúrgico que la queratoplastia, aumenta el componente inflamatorio.³⁸⁻⁴⁰

Cuál o cuáles son los factores de riesgo que se asocian significativamente con el rechazo a trasplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante realizada en el Hospital de Oftalmología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya que se desconoce la asociación de los factores de riesgo con el rechazo del injerto en la población candidata en nuestro medio.

Cuadro II Edad por grupos

	Frecuencia	Porcentaje
< 40	16	30.2 %
40-60 años	13	24.5 %
> 60 años	24	45.3 %
Total	53	100.0 %

Métodos

Se desarrolló un estudio Descriptivo, Observacional, Transversal Retrospectivo y Analítico. La población accesible fue los pacientes operados en el servicio de Oftalmología UMAE SXXI de 1 de Diciembre 2012 al 12 de Noviembre 2013. Se incluyeron pacientes some-

tidos a trasplante de córnea por cualquier enfermedad, que contaran con un seguimiento mínimo de 6 meses de cualquier género y edad. Se excluyeron los pacientes en los que no se pudo determinar el diagnóstico preoperatorio, para clasificarlos en algún grupo de riesgo.

Para cada paciente se registró edad, sexo, diagnóstico previo, y de rechazo en cualquier momento del seguimiento, tipo de rechazo y estado de la córnea al seguimiento, así como los factores asociados: sexo, vascularización, tamaño trépano, cirugía intraocular previa, agudeza visual. La variable en estudio fue el rechazo a trasplante de córnea que se definió como el registro en el expediente del diagnóstico de rechazo; se trató de una variable cualitativa, nominal, cuya unidad de medición fue presente o ausente. Se identificaron los factores de riesgo asociados durante el primer año en toda la muestra y en cada grupo de riesgo, se comparó su frecuencia entre pacientes con y sin rechazo mediante Chi cuadrada. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Para determinar la frecuencia de rechazo corneal se calculó el tamaño de la muestra en base para determinar con exactitud una proporción de un 40 % en una población dada con una exactitud de un 90 %. Se calculó el tamaño de muestra para cada uno de los factores de riesgo se realizó en base a diferencia de proporciones (cuadro I). El cálculo se realizó en el programa Epi info versión 3.4.3 – 2010'. Alfa de: 0.10, Poder de 0.80

Resultados

Se realizó un estudio con 150 pacientes operados de queratoplastia penetrante del 1 de diciembre de 2012 al 12 de noviembre de 2013 en el servicio de córnea del Hospital de Oftalmología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

En el presente estudio se revisaron 150 expedientes de pacientes operados por trasplante de córnea, de los cuales 53 (35.3 %) presentaron rechazo del trasplante corneal. El rechazo fue más frecuente en la población

Cuadro III Distribución de casos de rechazo en función a diagnóstico previo al injerto

Queratocono	12	22.6 %
Queratopatía bullosa	17	32.1 %
Queratitis herpética	2	3.8 %
Leucomas	3	5.7 %
Úlcera corneal	2	3.8 %
Queratitis bacteriana	8	15.1 %
Otras ectasias	2	3.8 %
Rechazo injerto corneal	7	13.2 %
Total	53	100.0 %

masculina, con 31 pacientes (58.4 %), mientras que en la población femenina 22 pacientes (41.5 %) presentaron rechazo; el ojo derecho fue más afectado, con 29 (54.7 %) frente a 24 casos (45.2 %). La distribución por grupos de edad se muestra en el cuadro II. La distribución de casos de rechazo en función del diagnóstico preoperatorio se muestra en el cuadro III.

De los pacientes que presentaron rechazo del injerto corneal, el más frecuente fue el de tipo endotelial con 31 pacientes (58.4 %), posteriormente el combinado con 17 pacientes (32.0 %) y finalmente el de tipo epitelial con 5 pacientes (9.4 %). Se resumen los resultados del estudio en el cuadro IV.

Discusión

En este estudio se observó una frecuencia de rechazo ligeramente mayor (35.3 %) a lo reportado en la literatura consultada; diferentes reportes varían con las cifras, pero puede establecerse un rango que va desde el 28 al 35 % de probabilidades de rechazo.

En cuanto a la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo respectivo a la edad del receptor para rechazo con (Chi cuadrada (2) = 3.834, $p > 0.05$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de rechazo corneal con respecto al sexo (Chi cuadrada (2) = .011, $p > 0.05$).

A diferencia de lo reportado en la literatura, la cual menciona que la causa más frecuente de trasplante corneal es el queratocono, en nuestra población estudiada la principal indicación de queratoplastia penetrante fue por queratopatía bullosa, debido al promedio de edad de los pacientes que fueron sometidos a este tratamiento.

La patología con mayor porcentaje de rechazos fue la queratopatía bullosa con 32.1 %, seguida por el queratocono con un 22.6 % del total de rechazos. Es importante recalcar que los dos casos de queratitis herpética presentaron episodio de rechazo corneal, representado solo un 3.8 % del total de los casos, que se infiere, se debió a la baja incidencia de queratitis herpética, sin representar una diferencia estadística significativa.

La mayoría de los pacientes (81.3 %) lograron mejoría de la agudeza visual respecto a la prequirúrgica, solo 28 pacientes tenían cuenta dedos o peor, de estos la mitad (14 casos) presentaron episodio de rechazo corneal.

Respecto al momento posquirúrgico en el que se observó el episodio de rechazo corneal, el mayor número de casos se dio durante el primer trimestre (Chi cuadrada (2) = .015, $p < .05$) resultando estadísticamente significativo, lo que coincide con lo reportado en la literatura, donde ya se describe que es más frecuente

el episodio de rechazo corneal dentro de los primeros 6 meses posquirúrgicos. Además, se encontró que el 81.3 % de los pacientes con neovascularización previa tuvieron un episodio de rechazo (Chi cuadrada (2) = 35.024, $p < 0.000$). Como se ha descrito en la literatura, los injertos más grandes tienen mayor probabilidad de presentar rechazo, 41 de los 53 casos con rechazo se dieron en un tejido donador mayor a 8.00 mm ($p < 0.000$).

Conclusiones

La principal indicación de queratoplastia penetrante en este centro hospitalario en el presente estudio fue la queratopatía bullosa, seguida por el queratocono.

Cuadro IV Resumen de los 150 pacientes del protocolo

Variable	Unidad de medición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	90	60.0
	Femenino	60	40.0
Edad	Menor de 60 años	74	49.3
	Mayor de 40 años	76	50.7
Ojo intervenido	Derecho	76	50.7
	Izquierdo	74	49.3
Neovascularización corona receptora	Presente	32	21.3
	Ausente	118	78.7
Av prequirúrgica	≥ 20/400	18	12.0
	≤ CD	132	88.0
	≤ MM	9	6.0
	CD	19	12.7
Av posquirúrgica a los 12 meses	20/400	22	14.7
	20/140	27	18.0
	20/100	43	28.7
	20/80	11	7.3
	20/60	14	9.3
	20/50	5	3.3
Comparación av pos y prequirúrgica	Empeoró	9	6
	Igual	24	16
	Mejóro	117	78
Presencia de rechazo	Presente	53	64.7
	Ausente	97	22.7
Tiempo entre cirugía y rechazo	1° trimestre	34	22.7
	2° trimestre	8	5.3
	3° trimestre	7	4.7
	4° trimestre	4	2.7
	Sin rechazo	97	64.7
Tipo de rechazo	Endotelial	31	20.7
	Epitelial	5	3.3
	Combinado	17	11.3
	Sin rechazo	97	64.7

El factor más significativamente asociado con rechazo al trasplante corneal fue anatómico (vascularización), no etiológico; por ello es necesario estandarizar la medición preoperatoria de este factor para valorar su utilidad como factor predictor y, en caso de serlo, que su valor predictivo sea alto para poder utilizarlo de forma habitual en la valoración de riesgo de rechazo en el trasplante corneal, y así tomar las medidas necesarias para disminuir el riesgo.

La cirugía de catarata es uno de los principales procedimientos quirúrgicos que se realizan en todo el mundo, siendo la queratopatía bullosa una de sus principales complicaciones posquirúrgicas. En nuestra población la queratopatía bullosa fue, junto al queratocoma, el diagnóstico prequirúrgico que más frecuentemente requirió de trasplante de corneal. Por esta razón es necesario optimizar la técnica quirúrgica de catarata para disminuir los casos de queratopatía bullosa, así como realizar un seguimiento estrecho posquirúrgico de los pacientes operados de catarata para brindar una atención oportuna.

Identificar y tratar oportunamente aquellas patologías de la córnea que condicionan incapacidad visual en pacientes económicamente activos es de vital importancia para alcanzar su pronta recuperación y reinstalarlos al ámbito productivo.

La proporción de mejoría de la agudeza visual fue importante, aunque se pudieron lograr mejores resultados protocolizando la elección de pacientes para el procedimiento quirúrgico.

En nuestro estudio encontramos resultados similares a los reportados en la literatura, siendo los factores de riesgo más importantes para presentar rechazo: el uso de trépanos mayores a 7.50 mm, paciente con antecedentes de neovascularización corneal previa, queratopatía y la queratitis herpética.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Hirst LW, Lee Ga. Corneoscleral transplantation for end stage corneal disease. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1276-1279.
- Verdier DD. Penetrating keratoplasty. In: *Cornea surgery of the cornea and conjunctiva*. Vol.III Eds Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Chapter 130. Pp 1581-1592. Mosby, St. Louis, 1997.
- Zirm. E Eine Erfolgreiche Totales Keratoplastik. *Graefes Arch Ophthalmol*. 1906;64:500-593.
- Lindquist TD, McNeill JI, Wilhelm KR. Indication for keratoplasty. *Cornea*, 1992;13:105-107.
- Garralda A. Anales trasplante de córnea. Vol 29, suplemento 2, 2005, pag 21-29.
- Vicent M Borderie. Graft Rejection and Graft Failure After Anterior Lamellar Versus Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmology* 2012;152:33-39.
- Unit Network for Organ Sharing Facts and Statistics compiled for the National Organ Procurement and Transplantation Network.
- Bruner E. Williams. *Manual of corneal surgery*. Pag 9-12,29-51.
- Krachmer, H Jay. *Surgery of the cornea and conjunctive*. Volumen 3.pag 1659-62,1697,1731
- Edward M, Clover JM. Indication for penetrating keratoplasty 1996-2000.
- Frank J.H. Economic Evaluation of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Versus Penetrating Keratoplasty in the Netherlands. *Am J Ophthalmology* 2012;151:449-459.
- Legais JM. Indicación de queratoplastia penetrante. Un estudio retrospectivo de 3102 casos en 11 años. *FR Oftalmología* 1993;10(20):515-522.
- Trigui A. Corneal Graft Rejection. Donor and receive Implication *Ophthalmology* 2005;113:631-634.
- Monkey, Miguel D. Rechazo y trasplante corneal. *Revista cubana oftalmología*. Volumen 16, N1 ciudad Habana. Junio 2007, pag 23-28.
- Khodadoust AA, Silverteint AM. Transplantation and rejection off individual layer of the cornea 1997 pag 180-195.
- Pena R Juan. Trasplante de córnea. Perfil epidemiológico y resultado de 9 años de experiencia e investigación. Pag 32-36.2005.
- Jay C. Erie et al: Keratocyte Density in keratoconus. A Confocal Microscopy Study *Am J Ophthalmology* 2002;134:689-695.
- Shari R. Atilano et al. Accumulation of Mitochondrial DNA Damage in Keratoconus *Corneas IOVS*, April 2005, Vol. 46, No. 4.
- Rajeev Buddi et al. Evidence of Oxidative Stress in Human Corneal Diseases *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry* Volume 50(3): 341-351, 2002.
- Lema I. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005; 112(4):654-9.
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4):297-309.
- Krachmer JH et al. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 1984;28(4):293-322.
- Macasai MS et al. Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. *Arch Ophthalmol*. Apr 1990;108(4):534-8.
- Zadnik K, Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*. Mar 1996;15(2):139-46.
- Visser E, Modern scleral lenses part I: clinical features. *Eye Contact Lens*. Jan 2007;33(1):13-20.

26. Oslay Mijail: Height topographers in the diagnosis of keratoconus *Revista Cubana de Oftalmología*, Vol 24, No 2 (2011).
27. Aldo Caporossi: Long term results of Riboflavin/ Ultraviolet-A Corneal collagen Cross-linking for keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study *Am J ophthalmology* 2010;149:585-593.
28. Mirko R. Jankov: Corneal Collagen Cross-Linking. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010 Jan-Mar; 17(1): 21-27.
29. Raiskup F: Cross-linking with Hypo-osmolar Riboflavin Solution in Thin Keratoconic Corneas. *Am J Ophthalmol.* Jul 2011;152(1):28-32.
30. Elvin H. Yildiz: Quality of Life in Keratoconus Patients After Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmology* 2010;149:416-422.
31. Mae O. Gordon: Baseline Factor Predictive of incident Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *Am J Ophthalmology* 2006;142:923-930.
32. Sherman W. Reeves: Risk Factor for Progression to Penetrating Keratoplasty in Patients with Keratoconus. *Am J Ophthalmology.*
33. Jost B. Jonas, Immunologic Graft reactions After Allogenic Penetrating Keratoplasty *Am J Ophthalmology* 2008;152:33-39.
34. Stephanie L.Watson: Patterns of rejection after Deep Lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2010; 113:556-560.
35. Anita Panda, Corneal graft rejection Major review *Survey of ophthalmology* 2007;52:4:375-396.
36. Jun Shimazaki: Prospective Randomized study of the efficacy of systemic ciclosporine in High risk corneal transplantation *Am J Ophthalmology* 2012; 152: 33-39.
37. Sylvia Hargave: Preliminary Findings in Corneal Allograft Rejection in Patients With Keratoconus. *Am J Ophthalmology* 2006;135:452-460.
38. Douglas J. Coster: The Impact of Corneal Allograft Rejection on the Long-Term Outcome of Corneal Transplantation. *Am J ophthalmology* 2011; 140: 1112-1122
39. Harminder S Dua: Corneal allograft rejection: Risk factors, diagnosis, prevention, and treatment. *CURRENT OPHTHALMOLOGY* 2002;47;1:3-9.
40. Payman Hatf: Corneal Graft Rejection; Expert Review of *Ophthalmology* 2012;3: 293-297.