

Uso de membrana amniótica en reconstrucción de superficie ocular: resultados preliminares

Pablo Chiaradía¹, Adriana Tytiun¹, María Josefina Botta¹, Silvana Albornoz², Leticia Huarte², Liliana Abuín²

¹ Sección Córnea, División Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Sección Córnea, Servicio de Oftalmología, Hospital R. Rossi, La Plata.

Resumen

Propósito: Evaluar la presencia de dolor, ojo rojo y epitelización corneal tras la realización de injerto de membrana amniótica (IMA) en pacientes con injuria severa de la superficie ocular.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo observacional de serie de casos. Se estudiaron 48 ojos de 48 pacientes con injuria severa de la superficie ocular, los que recibieron IMA con seguimiento postoperatorio mínimo de seis meses, pertenecientes a la Sección Córnea del Hospital de Clínicas de Buenos Aires y Hospital Rossi de La Plata. Los pacientes presentaron: queratopatía bullosa pseudofáquica, penfigoide ocular cicatricial, úlceras perforadas, queratopatía pos-glaucoma congénito, úlceras neurotróficas, quemaduras químicas, quemaduras térmicas, pterigión, queratopatía herpética, carcinoma de limbo. Las variables de estudio fueron dolor pre y postoperatorios, ojo rojo pre y posquirúrgico y re-epitelización de la superficie corneal postoperatoria de acuerdo con el cierre de la úlcera y desaparición de ampollas epiteliales corneales.

Resultados: De los 48 ojos de 48 pacientes, 34 no presentaron dolor en el postoperatorio; de los 48 pacientes con ojo rojo, tuvieron ausencia del mismo en 23 ojos, 17 ojo rojo leve, 6 ojo rojo moderado y 2 ojo rojo grave; en cuanto a la reepitelización se consiguió en 10 pacientes el 100%; en 17 pacientes el 75%; en 9 el 50%; en 5 el 25%, en 4 el 10% y en 3 el 0% de la misma.

Conclusión: El uso de membrana amniótica es una herramienta útil en la patología de la superficie ocular, no sólo como antiinflamatorio biológico sino también para mejorar la reepitelización corneal y disminuir el dolor.

Palabras clave: injerto de membrana amniótica, dolor, ojo rojo, epitelización.

Use of amniotic membrane in ocular surface reconstruction: preliminary results

Abstract

Purpose: To evaluate the level of pain, red eye and epithelialization in eyes with severe ocular surface injury which received amniotic membrane graft.

Material and methods: Retrospective, observational study of 48 eyes of 48 patients with: bullous keratopathy (21 cases), ocular cicatricial pemphigoid (6 cases), perforated ulcers (5 cases), congenital glaucoma keratopathy (3 cases), neurotrophic ulcers (3 cases), chemical burns (3 cases), pterygium (3 cases), herpetic keratitis (2 cases), thermal burns (1 case), limbal tumor (1 case). All cases received an amniotic membrane graft with a minimum follow up of 6 months. The studied variables were: pre and post-operative pain and red eye and epithelialization of the ocular surface.

Results: 34 of 48 patients did not express pain postoperatively: with regards to red eye: 23 eyes showed no evidence of the sign, while 17, 6 and 2 eyes had mild, moderate and severe red eye. Complete epithelialization (100% of the corneal surface) was achieved in 10 eyes, 75% in 17 eyes, 50% in 9 eyes, 25% in 5 eyes, 10% in 4 eyes, and 0% in 3 eyes.

Conclusions: The use of amniotic membrane is a useful tool in disorders of ocular surface, not only as an anti-inflammatory tissue but also as a resource to stimulate epithelialization of ocular surface and reduce pain.

Key words: amniotic membrane graft, red eye, epithelialization.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2010; 4(2): 64-68

La utilización de membrana amniótica (MA) o injerto de membrana amniótica (IMA) es una práctica que gana popularidad para la reconstrucción de la superficie ocular ya que reduce la inflamación y promueve la cicatrización de dicha superficie, facilitando la curación de heridas. También es utilizada para preparar la superficie para un futuro trasplante de córnea, en casos de ojos ulcerados o perforados. La utilización de injertos libres o rotacionales de conjuntiva u

otros injertos mucosos son técnicas habituales para cubrir los defectos resultantes de afecciones extensas que involucran la superficie ocular. Todas estas técnicas quirúrgicas son proclives a comprometer la transparencia del eje visual por cicatrización, formación de tejido de granulación, neovascularización, restricción de la motilidad del globo ocular y deficiencia parcial o total de *stem cells* limbares¹.

Dentro de los objetivos del uso de MA está el de proveer a la conjuntiva y/o córnea dañada

Recibido: 24/08/2010
Aceptado: 13/09/2010
Autor responsable:
Prof. Dr. Pablo Chiaradía
Jefe División Oftalmología
Hospital de Clínicas, Facultad
de Medicina,
Universidad de Buenos Aires.
Tel.: (54-11) 5950-8000

de un sustrato mediante el cual se produzca un nuevo y ordenado crecimiento epitelial. La MA provee un mecanismo de andamiaje² para transportar las células limbares remanentes en la superficie ocular dañada a la córnea, así como también brinda estabilidad a trasplantes de *stem cells* cuando su pérdida es cuantiosa. Además el estroma avascular de la MA produce supresión de la señal de transformación del factor de crecimiento β inhibiendo así la diferenciación miofibroblástica en córneas humanas normales y fibroblastos limbares y conjuntivales. Dentro de sus mecanismos antiinflamatorios determina el atrapamiento de leucocitos así como la inducción a su apoptosis y supresión de la inflamación por medio de inhibidores de las proteasas, entre otros.

La MA se integra al tejido corneal de acuerdo con cuatro patrones enunciados por Miklós et al³. Ellos estudiaron 24 ojos a los que, después de la realización de implante de MA, requirieron queratoplastia, por lo que se pudo realizar el estudio histológico de los especímenes. En 18 ojos encontraron integración de la MA al estroma a diferentes niveles de profundidad: intraepitelial (4 casos), subepitelial (11 casos), intraestromal (4 casos) y superficial (7 casos). Los autores postulan que el tipo de integración depende de la patología de base y de la decisión de colocar la membrana con la cara epitelial o estromal hacia arriba. Este hecho presentaría la diferencia en los resultados satisfactorios del tratamiento.

Gris et al también estudiaron los hallazgos histológicos en dos pacientes con úlceras neurotróficas con y sin neovascularización, a los que se realizó IMA y luego queratoplastia penetrante⁴. El análisis histológico reveló epitelización completa sobre la membrana basal de la MA. En la córnea sin neovascularización la MA se encontraba levemente reabsorbida sin signos de inflamación, mientras que en la córnea con neovascularización la MA se encontraba disuelta y reemplazada por estroma fibrótico con presencia de abundantes células inflamatorias. Esta observación permitiría inferir que el uso temprano de MA, antes de la aparición de neovasos, sería imprescindible para aumentar la tasa de éxito del tratamiento.

El uso de IMA también fue descrito para el tratamiento de úlceras por conjuntivitis vernal⁵, queratitis estromal necrotizante por virus *Herpes simplex* (VHS)⁶, quemaduras térmicas o químicas, perforación corneal, queratomalacia, simbléfaron, ulceración corneal, aniridia, síndrome de Steven Johnson, úlceras neurotróficas, queratopatía bullosa pseudofáquica y soporte de trasplante de *stem cells*. Las contraindicaciones para su uso son: ojo seco severo, lagofthalmos y necrosis severa por isquemia.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el nivel de confort determinado por la presencia de dolor e inflamación y la re-epitelización en pacientes tratados con trasplante de membrana amniótica.

Material y métodos

Se estudió una serie de 48 ojos de 48 pacientes tratados con trasplante de membrana amniótica en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Clínicas José de San Martín (Universidad de Buenos Aires) y en el Servicio de Oftalmología del Hospital Profesor Rodolfo Rossi (La Plata) entre enero de 2004 y diciembre de 2008.

El estudio fue retrospectivo y descriptivo. Los criterios de inclusión fueron: injuria de la superficie ocular, edad mayor a 18 años y autorización mediante consentimiento informado para la utilización de MA. Los criterios de exclusión fueron: infección activa al momento de la cirugía y abandono de controles postoperatorios antes de los seis meses. Se enrolaron en el estudio cuarenta y ocho ojos con alteraciones de la superficie ocular. Los pacientes presentaron las siguientes patologías: queratopatía bullosa pseudofáquica (21 casos), penfigoide ocular cicatricial (6 casos), úlceras perforadas (5 casos), queratopatía pos-glaucoma congénito (3 casos), úlceras neurotróficas en dbt (3 casos), quemaduras con álcali (3 casos), pterigión (3 casos), queratopatía hvs (2 casos), quemadura térmica (1 caso) y carcinoma de limbo (1 caso).

En todos los casos se utilizó MA criopreservada del Banco de Homoinjerto del Hospital Garrahan. La MA fue obtenida de placentas de partos por cesárea electivas. Luego de un *screening* serológico negativo (HIV, Hepatitis B, sífilis, etc.), la misma fue separada del corion y la placenta y criopreservada a -70°C por un año.

Técnica quirúrgica

La superficie ocular fue liberada de restos de tejido cicatricial fibrovascular en ámbito quirúrgico; se realizó queratetectomía superficial y se recubrió la superficie cruenta con MA, colocando la cara estromal hacia arriba, en forma de monocapa y/o multicapas y sujetando el implante con puntos separados de nylon 10.0 episclerales o intraestromales.

Las variables en estudio fueron: 1) dolor pre y posquirúrgico estaticados como ausente, leve, moderado, grave, severo; 2) valoración de ojo rojo pre y posquirúrgico estaticados como ausente, leve, moderado, grave, severo, de acuerdo con la valoración de la vascularización, y 3) re-epitelización postoperatoria clasificada de acuerdo con el cierre de la úlcera y mejora de la superficie ocular por desaparición de las ampollas epiteliales corneales en: sin epitelización (0%), epitelización del 10%, del 25%, 50%, 75% y 100%. La primera variable se cuantificó de acuerdo con una encuesta estructurada distribuida entre los pacientes al momento del enrolamiento y a los seis meses de postoperatorio, y las dos últimas variables fueron evaluadas por biomicroscopía y tinción con fluoresceína. La remoción de las suturas comenzó entre los días 7 y 10 del postoperatorio y fue completada el día 20, asociada a la disolución total de la MA.

Resultados

La evaluación del dolor referido por los pacientes previa a la intervención reveló que 20 ojos presentaban dolor grave (41,6%), 5 ojos dolor severo (10,4%), 18 ojos dolor moderado (37,5%) y 5 ojos dolor leve (10,4%). Postoperatoriamente 34 pacientes refirieron no sentir dolor (70,8%), 10 ojos presentaron dolor leve (20,8%) y 4 ojos dolor moderado (8,3%) (fig. 1).

En cuanto a la valoración preoperatoria de ojo rojo, 24 ojos presentaron ojo rojo grave (50%), 13 ojos leve (27,1%), 8 moderado (16,6%) y 3 severo (6,26%).

Postoperatoriamente 23 (47,9%) ojos no presentaron ojo rojo, 17 presentaron ojo rojo leve (35,41%), 6 moderado (12,5%) y 2 grave (4,16%) (fig. 2).

La epitelización de la superficie corneal se logró al 100% en 10 ojos, al 75% en 17 ojos, al 50% en 9 ojos, al 25% en 5 ojos, al 10% en 4 ojos y no se logró re-epitelizar la superficie en tres ojos (fig. 3).

Discusión

La mayoría de las indicaciones de recubrimiento conjuntival para el tratamiento de las lesiones severas de la superficie ocular se superponen con las indicaciones de injerto de MA. EL uso de MA brinda varias ventajas sobre el uso de conjuntiva: la mejor preservación de la transparencia del eje visual, el comportamiento del tejido como un sitio de "privilegio inmunológico", el mayor poder antiinflamatorio y la preservación de la conjuntiva del paciente. Es un tratamiento que puede ser realizado más de una vez, si fuera necesario, sin riesgo para el paciente. La presencia de la MA, al generar un *down regulation* de los mecanismos de inflamación tanto específicos como inespecíficos, promueve un estatus de mayor tranquilidad al ojo inflamado, lo que le permite al epitelio corneal disponer de un período más prolongado para su restitución completa⁷⁻⁸. Si bien la MA no provee de *stem cells*, brinda a la superficie ocular patológica una gran cantidad de células indiferenciadas.

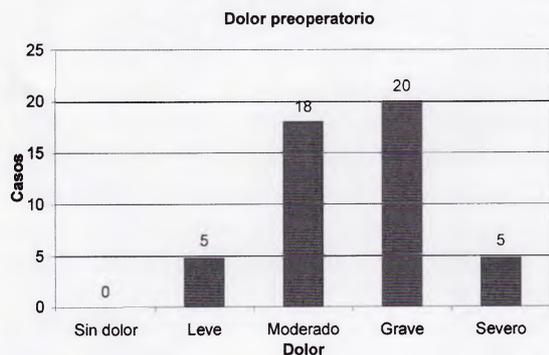


Figura 1. Comparación dolor pre y postoperatorio.

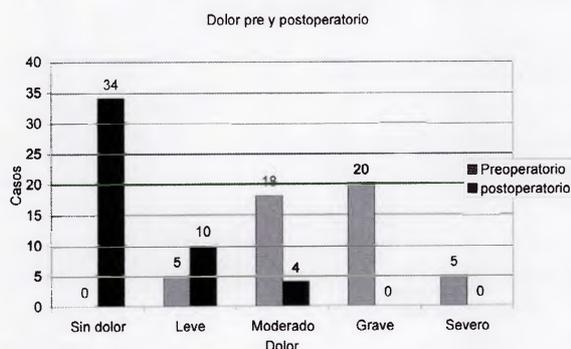


Figura 2. Comparación ojo rojo pre y postoperatorio.

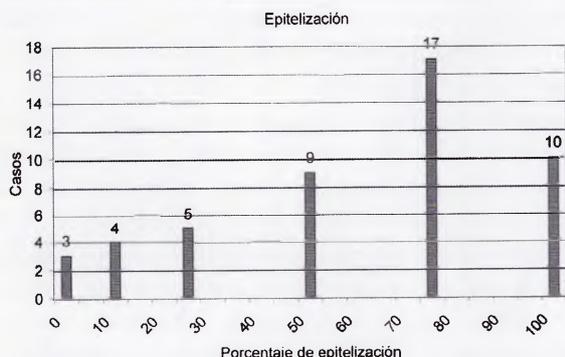
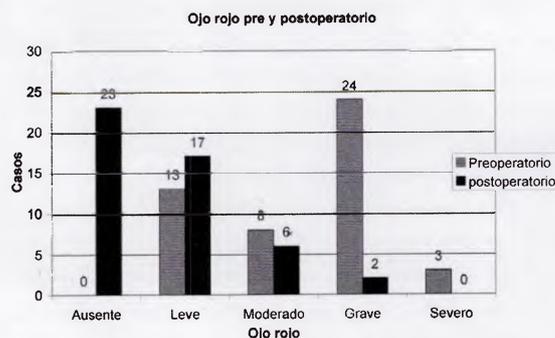


Figura 3. Porcentaje de epitelización.

Estas, sumadas al nuevo andamiaje biomecánico, permiten y estimulan el crecimiento y diferenciación de las *stem cells* remanentes, así como brindan sustrato a las obtenidas mediante injertos autólogos u homólogos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el nivel de confort del paciente (dolor y ojo rojo) y la reepitelización de la superficie corneal.

El dolor fue la principal variable en estudio que presentó mejoría en los pacientes con queratopatía bullosa pseudofáquica. En ellos, la compresión mecánica de los filetes nerviosos producida por el edema del estroma corneal (por



Figura 4. Ulcera neurotrófica y leucoma vascularizado.



Figura 5. El mismo paciente en postoperatorio inmediato.



Figura 6. El mismo paciente de la fig. 6 (3 meses de evolución).



Figura 7. Quemadura con cal.

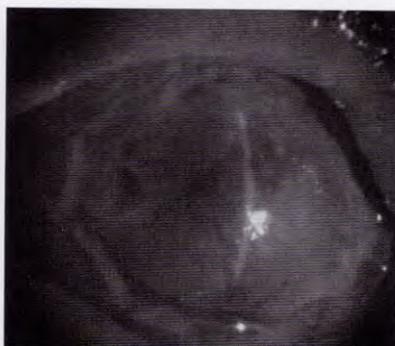


Figura 8. Quemadura con cal. Postoperatorio 24 horas.

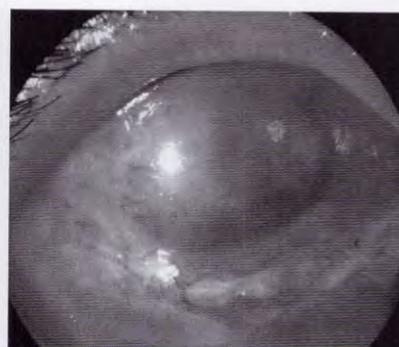


Figura 9. Quemadura con cal. Postoperatorio una semana.

falla de la bomba endotelial) y la formación de bullas, conlleva al desarrollo de gran dolor. La MA actuó en este caso aliviando el síntoma, aunque la duración del efecto suele depender del tiempo de permanencia del injerto y el grado de compromiso del endotelio. La re-epitelización se consiguió en estos pacientes a través de la recuperación de la cito-estructura de la córnea.

En los pacientes con úlceras neurotróficas, la variable en estudio con marcada mejoría fue la re-epitelización corneal. Al proveer de un buen sustrato basal, la epitelización completa se consiguió en el 100% de los pacientes, por lo que se logró también mejoría simultánea del dolor y el ojo rojo (figs. 4 a 6).

La re-epitelización se consiguió en el 100% de la superficie en todos los casos de virus de herpes simplex y en dos de tres casos de diabetes mellitus, y el dolor y ojo rojo se categorizó como "ausente" luego del IMA en el 100% de estos ojos.

La quemadura con álcali sigue siendo sin duda el principal desafío en la reconstrucción de la superficie ocular (figs. 7 a 9). La reepitelización se consiguió sólo en un 10% de la superficie en un caso y en el 25% de la superficie en dos casos. Estos resultados se deben sin duda a la escasez de *stem cells* limbares, por lo que se infiere que el co-injerto limbar aumentaría la epitelización.

El penfigoide ocular cicatricial es también una patología en donde la disfunción de *stem cells* no permitió la mejoría

notoria de la reepitelización; con respecto del alivio del dolor, sólo se logró en tres de los 6 ojos.

La utilización de IMA fue infructuoso en el único caso de carcinoma de limbo, donde la recidiva del mismo se observó a los 30 días del postoperatorio.

Conclusiones

El uso de MA es una gran herramienta en la mejoría de la sintomatología ocular tras la presencia de grandes afectaciones de la superficie ocular⁹ y es también de gran utilidad en la reepitelización corneal de estos pacientes¹⁰.

Una serie más extensa de pacientes debería ser evaluada, de manera que permita estratificar la respuesta de acuerdo con la patología de base para acotar las indicaciones del uso de MA y aumentar el éxito del tratamiento mediante la estandarización de la técnica.

Referencias

1. Chiaradía P. *La córnea en apuros*. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas, 2006, p. 287-302. 2006.
2. Thamhane A, Vajpayee RB, Biswas NR. Evaluation of amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy as compared with medical therapy alone in acute ocular burns. *Ophthalmology* 2005; 112: 1963-9.
3. Miklós DR, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B. Integration patterns of cryopreserved amniotic mem-

branes into the human cornea. *Ophthalmology* 2006; 113: 1927-35.

4. Gris O, Wolley-Dod C, Güell J, Tresserra F, Lerma E, Corcostegui B, Adán A. Histologic findings after amniotic membrane graft in the human cornea. *Ophthalmology* 2002; 109: 508-12.

5. Pelegrin L, Gris O, Adán A, Plazas A. Superficial keratectomy and amniotic membrana match in the treatment of corneal plaque of vernal keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 131-3.

6. Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. *Ophthalmology* 2007; 114: 1476-81.

7. Wilner ZH, Spierer A, Barequet I, Greenbaum A. Use of amniotic membrane graft and corneal transplanta-

tion in a patient with bilateral keratomalacia induced by uncontrolled phenylketonuria. *Cornea* 2007; 26: 629-32.

8. Chiaradia P, Couto C, Coussio A, Zas M. Queratoplastias penetrantes e injertos de limbo en ojos con compromiso córneo conjuntival grave. *Arch Oftalmol B Aires* 2000; 75: 173-8.

9. Solomon A, Meller D, Prabhasawat P et al. Amniotic membrane graft for nontraumatic corneal perforations, descemetoceles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002; 109: 694-703.

10. Rodriguez-Ares MT, Tourino R, Lopes-Valleders MJ. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. *Cornea* 2004; 23: 577-83.